ÜBER DIE

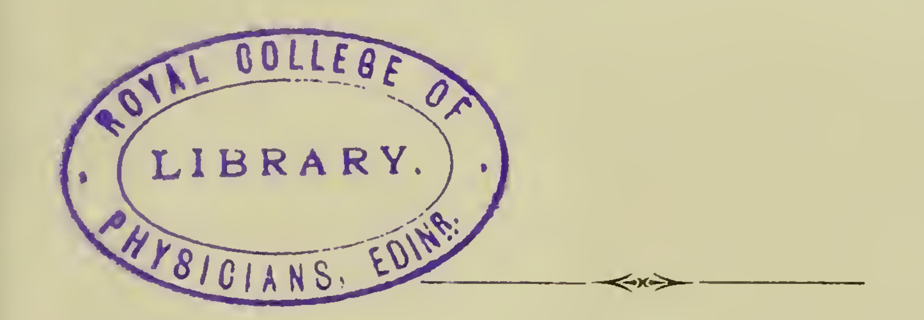
HARNSÄURE

UNTER PHYSIOLOGISCHEN UND PATHOLOGISCHEN BEDINGUNGEN

VON

DR. E. SCHREIBER,

Privatdocent für innere Medicin an der Universität Göttingen.



STUTTGART.

VERLAG VON FERDINAND ENKE.

1899

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

HERRN GEHEIMEN MEDICINALRAT

PROFESSOR DR. WILHELM EBSTEIN

IN TREUER DANKBARKEIT UND VEREHRUNG

ZUGEEIGNET.

Inhalt.

Vorwort.

„Es giebt in der organischen Chemie keinen Körper, welcher die Aufmerksamkeit des Physiologen und Chemikers in höherem Grade in Anspruch nimmt als wie die Harnsäure."
Wöhler-Liebig, Annal. d. Pharm. XXVI. 241. 1838.

Seit ihrer Entdeckung durch Scheele (1776) und dem Auffinden ihrer Salze in dem Gelenkknorpel durch Wollaston (1797) hat sich die Harnsäure bis in die Neuzeit das Interesse der Aerzte zu wahren vermocht[1]). Besonders in den letzten Jahren ist viel über die physiologische und pathologische Rolle derselben gearbeitet worden, und die Resultate der Arbeiten sind dank der besseren Methoden erfolgreicher gewesen. Bei den verschiedensten Untersuchungen über die Harnsäure, die ich im Laufe meiner Thätigkeit als Assistent an der hiesigen Klinik auf gütige Anregung meines hochverehrten Lehrers und Chefs, des Herrn Geh. Medizinalrats Prof. Dr. Ebstein, gemacht habe, vermisste ich oft eine zusammenfassende Darstellung unserer heutigen Kenntnisse der Harnsäurefrage. Ich habe nun in den folgenden Blättern versucht, eine solche zu geben. Die Lehrbücher, welche die Harnsäurefrage berühren, berücksichtigen natürlich nur nach ihrem Hauptzweck die chemische, physiologische oder pathologische Bedeutung derselben. Ich habe mich bemüht, aus der Fülle von einzelnen Beobachtungen das Wissenswerte herauszuheben,

---

[1]) Zur Geschichte der $\overline{Ur}$ s. a. E. Fischer, Ber. d. chem. Ges. 32. Jahrg., H. 4. 435.

was nicht immer gerade sehr leicht war. Das vorliegende Material mag es auch entschuldigen, wenn die einzelnen Kapitel ungleich an Inhalt sind. Ein grosser Teil der Arbeiten konnte leider nicht benutzt werden, da sie nach älteren Methoden ausgeführt waren; ich habe nur die Resultate, soweit es irgend ging, bezüglich der Ausscheidung der Harnsäure berücksichtigt, die nach der von Ludwig und Salkowski angegebenen Methode gewonnen sind. Natürlich habe ich diese auch bei meinen eigenen Untersuchungen ausschliesslich benutzt.

Wenn die nachfolgenden Blätter dem einen oder anderen der geehrten Leser Material resp. Anregung zu neuen Arbeiten auf diesem noch in vielfacher Weise zu bebauenden Gebiete geben — denn leider fehlt ja auch heute immer noch der alles umfassende und verbindende Gedanke — so ist der Hauptzweck erfüllt.

Meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Geheimrat Ebstein, der sich um die Pathologie der Harnsäure die grössten Verdienste erworben hat, widme ich diese Blätter als ein geringes Zeichen tiefer und dauernder Dankbarkeit.

Göttingen, den 27. November 1898.

E. Schreiber.

I. Kapitel.

Chemie der Harnsäure.

Die von Medicus[1]) angegebene und heute allgemein angenommene Konstitutionsformel der Harnsäure ist:

```
      /HN—CO
     /     |
CO<        C—NH\
     \     ||    >CO (Molekulargewicht 168).
      \HN—C—NH/
```

Die $\overline{\text{Ur}}$ ist danach aufzufassen als das Diureïd der hypothetischen Trioxyakrylsäure ($C(OH)_2 = C(OH) - CO_2H$). Damit ist zugleich ihre Verwandtschaft zum Xanthin, dem Diureïd der Dioxyakrylsäure ($CH(OH) = C(OH) - CO_2H$) ausgedrückt, wie denn in der That die Harnsäure mit den Gliedern der Xanthinreihe viele chemische Eigenschaften und besonders auch die Entstehung aus dem Nukleïn gemein hat.

E. Fischer leitet die $\overline{\text{Ur}}$ und die ihr verwandten Xanthinkörper von dem Purin ab[2]).

---

[1]) Ann. d. Chem. u. Pharm. 175. 236. Richter, Organ. Chemie I. 493.

[2]) Ber. d. chem. Ges. 32. Jahrg. Nr. 4. 435. Der Purinkern wäre:

```
(1)N — C(6)
   |    |
(2)C(5)C.N(7)
   |    |    >C(8)
(3)N — C.N(9)
       (4)
```

davon leiten sich ab:

1. das Hypoxanthin = 6-Oxypurin,
2. das Xanthin = 2—6-Dioxypurin,
3. die Harnsäure = Trioxypurin,
4. das Adenin = 6-Aminopurin,
5. das Guanin = 2-Aminopurin — 6-Oxypurin.

Die Harnsäure ist im chemisch reinen Zustande ein weisses leichtes Pulver, bestehend aus rhombischen durchsichtigen Täfelchen, während die aus Harn abgeschiedene gefärbt ist und Wetzsteinform zeigt (S. 74). Sie ist geruch- und geschmacklos. In Alkohol und Aether unlöslich, löst sie sich in kaltem Wasser schwer, leichter in warmem nach der von Blarez und Denigès[1]) gegebenen Formel $X = 2 + 0{,}15\ t + 0{,}002\ t^2 + 0{,}000025\ t^3$ (x = mgr $\overline{\text{Ur}}$ in 100 Wasser u . t = Temperatur). Die unreine, aus Harn abgeschiedene $\overline{\text{Ur}}$ soll löslicher sein[2]). In warmem Glycerin löst sie sich gut, nicht unbeträchtlich in Salzsäure, noch leichter in warmer konzentrierter Schwefelsäure, beim Erkalten krystallisiert schwefelsaure $\overline{\text{Ur}}$ aus, durch Wasser wird sie aus dieser Verbindung wieder befreit. Am leichtesten löst sich die Harnsäure bekanntlich in den Alkalihydraten, in kohlensauren, phosphorsauren, milchsauren und essigsauren Alkalien und Borax, indem sie mit denselben Salze bildet, die leichter zu lösen sind als die reine Harnsäure. In dünnen Lösungen von Alkali- oder Erdalkalikarbonaten ist nach Jahns[3]) die Löslichkeit der Harnsäure dem Gehalt an Karbonaten proportional. Auch der Harnstoff bildet ein Lösungsmittel (S. 68), ebenso soll die Gegenwart von Xanthin[4]) die Löslichkeit der $\overline{\text{Ur}}$ erhöhen. Als gute Lösungsmittel für die Harnsäure sind ferner noch gewisse organische Verbindungen bekannt: Das Piperazin bildet selbst bei überschüssiger $\overline{\text{Ur}}$ nur das neutrale harnsaure Salz (Schilling-Neubauer)[5]), das sich in 1 : 50 Teilen Wasser löst; das Lösungsvermögen des Piperazin soll besser sein als das des Lithionkarbonat (1 : 367), es nimmt aber mit zunehmender Verdünnung der Piperazinlösung stärker ab als der Verdünnung entspricht.

---

[1]) Ber. d. chem. Ges. 20. 559 R.

[2]) Huppert 314.

[3]) Arch. f. Pharm. 221. 511.

[4]) Huppert 315. 369.

[5]) Berl. klin. W. 91. 1214.

Im Harn aber löst das Piperazin nach Mendelsohn[1]) und Meisels[2]) keine Ūr. Dasselbe gilt vom Lysidin, ausserhalb des Körpers löst es Harnsäure sehr gut; das harnsaure Lysidin soll in 6 Teilen Wasser löslich sein, nicht aber im Harn. Nach Haupt soll bei diesen beiden Basen das Lösungsvermögen ihrem Alkalescenzgrade entsprechen (S. 69). Ein gutes Lösungsmittel für die Ūr ist auch das Formaldehyd und das von Nicolaier in die Therapie eingeführte Urotropin[3]), wie das für das letztgenannte Mittel vor kurzem noch von Gonzales Tánago[4]) bestätigt ist. Und was wertvoll beim Urotropin ist, es verliert seine Lösungskraft im Harn nicht, wie das vom Piperazin und Lysidin angegeben wird.

Die Harnsäure ist eine schwache Säure, ihre kalten Lösungen röten Lackmuspapier nicht. Sie ist zweibasisch und bildet neutrale, einfach und dreifach saure Salze (Tetraurate).

Das neutrale Natron- und Kalisalz ist ziemlich leicht löslich; aber beide sind sehr unbeständig, sie zersetzen sich schon in Gegenwart von CO_2 oder Karbonaten. Nach Roberts[5]) sollen sie im tierischen Organismus nicht vorkommen.

Die einfachsauren Salze der festen Alkalien entstehen durch Auflösen von Ūr in Alkalikarbonat oder -Bikarbonat, Lithionkarbonat, Borax und einfachsaurem Phosphat, Ammoniak, Piperazin resp. durch Ausfällen aus Lösungen in Aetzalkalien durch Kohlensäure. Die Biurate treten entweder in gelatinöser Form auf, und zwar amorph oder als weiche amorphe Kugeln, oder in einer schwerer löslichen krystallinischen Form entweder auch als Kugeln oder als Nadeln resp. Drusen solcher. Diese Kugeln geben nach Ebstein und Nicolaier[6]) das schwarze Kreuz der Sphärolithe.

---

[1]) Berl. klin. W. 92. 384 und D. med. W. 95. 283.

[2]) Huppert 315. 369.

[3]) D. med. W. 95. 34.

[4]) Uebersetzung aus El Siglo médico. Madrid 97. 2270/1.

[5]) On the chemistry and therapeutics of Uric Acid Gravel and Gout London 92. 31.

[6]) Virch. Arch. 123. 373.

Mordhorst[1]), der die Kugeln als „Kugelurate" bezeichnet, behauptet zwar, dieselben enthielten mehr Natrium als die Nadeln, giebt dafür aber keine Belege, er kennt auch offenbar die Arbeit Baumgartens[2]) nicht, der schon recht lange (1861) vor ihm durch chemische Analysen erwiesen hatte, dass zwischen beiden krystallinischen Formen kein Unterschied besteht, beide saures harnsaures Natron sind. Mordhorst[3]) kennt auch kein Dinatriumurat in krystallinischer Form.

Die Biurate der alkalischen Erden und schweren Metalle entstehen durch Einwirkung von Salzen derselben auf Alkalibiurat. Das saure Baryumsalz und die Bleisalze sind unlöslich. (Die spezielleren Löslichkeitsverhältnisse siehe Huppert 317.) Besonders bemerkenswert ist noch das saure Ammonurat, das z. B. bei der Hopkinsschen Bestimmungsmethode durch das Chlorammon entsteht, dasselbe ist in der gesättigten Harn-Chlorammonlösung unlöslich[4]).

Die Silberverbindung, die sich bei der Ludwig-Salkowskischen Methode bildet, ist ein Doppelsalz aus $\overline{\text{Ur}}$, Silber und Magnesia (1 Mol. $\overline{\text{Ur}}$ auf 1 At. Silber). In einer ammoniakalischen $\overline{\text{Ur}}$-Lösung erzeugt ammoniakalische Silberlösung keinen Niederschlag, derselbe entsteht erst auf Zusatz eines Neutralsalzes oder der ammoniakalischen Magnesialösung. Dieser Niederschlag soll sich noch bei einem Gehalt von 1 mg auf 200 ccm Wasser bilden (s. S. 22).

Die Harnsäure wird durch Kochen mit Fehlingscher Lösung in Form einer schwer löslichen Kupferoxydulverbindung gefällt. Ebenso liefert Kupfersulfat in Gegenwart von Natrium bisulfit, nicht aber von Natrium hyposulfit einen solchen Niederschlag[5]). Diese Kupferverbindung verhält sich ähnlich wie die Silberverbindung. Dieselbe ist zuerst weiss, verfärbt sich aber an der Luft grünlich. Die $\overline{\text{Ur}}$ lässt sich

---

1) Ztschr. f. klin. Med. 32. 80.

2) Liebigs Annalen 117.

3) Ztschr. f. klin. Med. 32. 80.

4) Cazé. Maly 95. 80.

5) Krüger, Ztschr. f. phys. Chemie 18. 356 u. 20. 174; siehe auch Balke, Journ. f. pr. Chem. 47. 546.

aus der Verbindung ebenso wie aus der mit Silber durch Schwefelwasserstoff resp. Schwefelalkalien in Freiheit setzen.

Wie unten noch zu erwähnen ist, giebt es auch Verbindungen mit Harnstoff, und zwar eine saure und eine neutrale. Rüdel[1]) stellte die saure Verbindung durch Ansäuern einer $\overline{\text{Ur}}$-Lösung in einer 6%igen $\overset{+}{\text{Ur}}$-Lösung dar, die neutrale dagegen konnte er nur aus einer 10%igen $\overset{+}{\text{Ur}}$-Lösung gewinnen. Die saure Verbindung soll auch im Urin vorkommen können. Beide bilden weisse flockige Niederschläge, die sich leicht in Alkalien lösen, aber durch Wasser und Alkohol zerlegt werden. Schwache Salzsäure beeinflusst sie nicht, dagegen zersetzt sie schwache Salpetersäure (salpetersaure $\overset{+}{\text{Ur}}$); konzentrierte Salpetersäure zerstört sie unter Gasentwickelung.

Das Quadriurat ist von Scherer[2]) zuerst im Harnsediment gefunden und von Roberts[3]) genauer analysiert. Es löst sich nicht in absolutem Alkohol, Chloroform und Glycerin.

Nach Colasanti[4]) gehen die strahligen Kugeln im Vogel- und Reptilienurin, die Roberts für Quadriurate anspricht, in Berührung mit Glycerin sehr rasch in andere besondere Stäbchenformen über.

In Wasser zerfallen sie in $\overline{\text{Ur}}$- und Biurate (das gleiche thun sie in Neutralsalzlösungen). Ueberhaupt nehmen sie auch aus Alkalilösungen (Karbonaten, Acetaten und Phosphaten) gern Alkali auf unter Bildung von Biuraten, die leichter löslich sind als die Quadriurate. Am besten lösen sie sich im normalen Harn beim Erwärmen, fallen aber beim Abkühlen wieder aus. Künstlich kann man sie nach Roberts'[3]) Vorschrift aus Acetatlösungen darstellen. Die Quadriurate sind entweder amorph oder gelatinös in Form von durchscheinenden Kugeln, die wie die Biuratkugeln polarisieren.

---

[1]) Arch. f. exp. Pharm. 30. 470.

[2]) Huppert 319.

[3]) l. c.

[4]) Ber. d. chem. Ges. 83. 1104.

Pfeiffer[1]) nimmt ferner ein Doppelsalz von Alkali-$\overline{Ur}$ und Phosphorsäure an (S. 68), wie das auch Gaube[2]) that.

Kurz erwähnen will ich noch die Sarkosinharnsäure, die von Baumann[3]) zuerst dargestellt und von Mylius[3]) genauer untersucht ist, und die Methylharnsäuren, besonders die letzteren deswegen, weil Fischer[4]) durch sie nachweisen konnte, dass die $\overline{Ur}$ 4 zu einem $\overset{+}{Ur}$-Rest verbundene NH-Gruppen enthält.

Von den Verbindungen der $\overline{Ur}$ mit Säuren wurde bereits der schwefelsauren gedacht (S. 10).

Eine unlösliche Verbindung bildet die $\overline{Ur}$ ferner mit Phosphorwolframsäure in Gegenwart von Salzsäure. Der Niederschlag, der die $\overline{Ur}$ der Lösung vollständig enthält, besteht aus hellchokoladebraunen, würfelähnlichen, rhombischen Krystallen. Diese Phosphorwolframsäurefällung ist zum Nachweis der $\overline{Ur}$ ausserordentlich geeignet.

Auch die Pikrinsäure bildet mit der Harnsäure eine Verbindung, und zwar fällt auch die Pikrinsäure die $\overline{Ur}$ fast vollkommen, die ammoniakalische Silberlösung giebt nach Jaffé[5]) mit dem Filtrat nur eine minimale Trübung.

Nach Kreidl[6]) soll auch das Nesslersche Reagenz mit $\overline{Ur}$ einen Niederschlag geben.

Während die Harnsäure so leicht zersetzlich ist, muss es auffallen, dass sie nach den Untersuchungen von Krafft und Weinlandt[7]) im Vakuum bis auf 400° erhitzt werden kann, ehe die Zersetzung beginnt. Diese Autoren schliessen daraus, dass die $\overline{Ur}$ aus Molekülen besteht, die ein vielfaches ihrer gewöhnlichen Formel bilden. Auffällig ist ferner, dass sich die $\overline{Ur}$ durch trockenes Brom selbst bei 100° im zugeschmol-

---

[1]) Berl. klin. W. 94. 913.
[2]) Huppert 320.
[3]) Maly 84. 60.
[4]) Maly 84. 61.
[5]) Ztschr. f. phys. Chem. 10. 393.
[6]) Huppert 320.
[7]) Ber. d. chem. Ges. 96. 242.

zenen Rohr weder bromieren noch zersetzen lässt [1]). Beim Erhitzen zerfällt sie, bevor sie schmilzt, in NH_3, CO_2, Harnstoff und Cyanursäure, und beim Verbrennen liefert sie Blausäure. Wird sie tagelang mit Wasser auf 150° erhitzt, so entsteht harnsaures Ammon [2]); 50 Stunden unter Luftabschluss mit Wasser gekocht zersetzt sie sich in Dialursäure und Harnstoff. Bei 4stündigem Erhitzen in einer Harnsalzlösung giebt sie Ammoniak ab.

Ist $\overline{\text{Ur}}$ längere Zeit in alkalischer Lösung der Luft ausgesetzt, so wandelt sie sich unter Aufnahme von Wasser und Sauerstoff in Uroxansäure und Oxansäure, die aus Uroxansäure unter Abspaltung von Ammoniak und Kohlensäure entsteht, um. Diese Zersetzung geht beim Erwärmen unter Durchleiten von Luft ziemlich schnell (12 Stunden) vor sich, besonders wenn das Alkali im Ueberschuss ist. Von Bedeutung ist diese Thatsache besonders bei kleinen Mengen, wie sie bei der $\overline{\text{Ur}}$-Bestimmung in Frage kommen, dabei macht sich die Zersetzung schon in kurzer Zeit bemerkbar. Die Umwandlung erfolgt auch leicht in alkalischer Lösung durch Kaliumpermanganat [3]).

Ferner wird die $\overline{\text{Ur}}$ durch Säuren zersetzt. Beim Erhitzen mit konzentrierter Jod- oder Chlorwasserstoffsäure auf 160—170° zerfällt die Harnsäure in Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak, ähnlich wie die Xanthinbasen.

Nur wechselt wegen des verschiedenen Sauerstoffgehalts die Anzahl der CO_2 und CH_2O_2 Moleküle und zwar folgender Art [4]):

Harnsäure . . .	3 Mol. CO_2	:	— Mol. CH_2O_2
Xanthin	2 „ „	:	1 „ „
Hypoxanthin . .	1 „ „	:	2 „ „
Adenin	1 „ „	:	2 „ „

Damit ist zugleich wieder die Aehnlichkeit zwischen Harnsäure und den Xanthinbasen dargethan.

---

1) Ztschr. f. phys. Chem. 16. 12.

2) Huppert 321.

3) Nencki u. Sieber, Ber. d. chem. Ges. 82. 85. Bryk, Maly 94. 78. Kreidl, Cbl. f. d. med. W. 93. 742. Huppert 322. Sundwick, Ztschr. f. phys. Chemie 20. 335.

4) Ztschr. f. phys. Chem. 16. 160 u. 329.

Auch beim Erhitzen mit Phosphorsäure spaltet sie sich und giebt dabei Ammoniak ab. Beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure zerfällt sie in Kohlensäure, Kohlenoxyd, Ammoniak und schweflige Säure, resp. mit der doppelten Menge von H_2SO_4 in CO_2, CO und Hydurilsäure (s. Barbiturs.). Durch Oxydation mit gewöhnlicher Salpetersäure entsteht aus ihr Parabansäure und Alloxan. Mit salpetriger Säure liefert sie Stryphninsäure oder Urinylsäure.

Die Oxydation der Harnsäure durch die verschiedensten Oxydationsmittel erfolgt je nach der Stärke ihrer Einwirkung etc. sehr verschieden. Durch Ozon, Kupferoxyd, Kaliumpermanganat entsteht in neutraler oder alkalischer Lösung zunächst unter Abspaltung von CO_2 Allantoin. Letzteres liefert bei weiterer Oxydation Harnstoff und Oxalsäure. Bei mässiger Oxydation in saurer Lösung mit kalter konzentrierter Salpetersäure oder Kaliumchlorat und Salzsäure etc. zerfällt die $\overline{\text{Ur}}$ unter Aufnahme von O und H_2O in Alloxan und Harnstoff. Das Alloxan zerfällt bei weiterer Oxydation, indem die Parabansäure und Oxalursäure als Zwischenstufen auftreten, in Oxalsäure und Harnstoff. Mit ammoniakalischer Kupferlösung bei Gegenwart von Luft liefert die $\overline{\text{Ur}}$ $\overset{+}{\text{Ur}}$ und Oxalsäure (Löw)[1]. Genauer auf diese Verhältnisse einzugehen, muss ich mir leider versagen, man findet ausführlichere Angaben besonders bei Huppert[2].

Die Harnsäure zerfällt auch unter der Einwirkung von Mikroorganismen, wie die Untersuchungen von Ranke[3], Gérard[4], F. und L. Sestini[5] und Kreidl[6] gezeigt haben. Und die Zersetzung verläuft offenbar auch je nach der Art der Mikroorganismen und der Dauer ihrer Einwirkung verschieden, jedenfalls tritt dabei Harnstoff, Ammoniak, Kohlen-

---

[1]) Ber. d. chem. Ges. 78. 2284.

[2]) l. c. 321.

[3]) Huppert 321.

[4]) Cbl. f. d. med. W. 96. 651.

[5]) Maly 90. 178.

[6]) Cbl. f. d. med. W. 93. 742.

säure und Oxalsäure auf. Setzt man zu Blut $\overline{Ur}$ hinzu und lässt es bei 20—25° C. zwei Tage stehen, so findet man nur noch Spuren von der Harnsäure, die $\overline{Ur}$ wird nach Horbaczewski[1]) durch die Fäulnis zerstört.

Dass die Harnsäure Kupferoxyd reduziert, ist erwähnt, und zwar nach Moritz[2]) 1 Mol. $\overline{Ur}$ fast genau 3 Mol. Kupfersulfat.

Vom Zucker wird genau doppelt so viel reduziert wie von der $\overline{Ur}$; das kommt bei grossen Zuckermengen nicht in Betracht, wohl aber bei kleinen. Leo[3]) giebt an, dass die im normalen Harn ausgeschiedenen reduzierenden Substanzen unter Einschluss der $\overline{Ur}$ und des Kreatinins auf Traubenzucker berechnet einige Zehntelgrad ausmachen. Um die Reduktion bei der Zuckerprobe auszuschliessen, hat bekanntlich Seegen[4]) empfohlen, den Harn vorher durch Tierkohle zu filtrieren, da durch dieselbe die Harnsäure vollkommen zurückgehalten wird, wie ich durch eigene Versuche bestätigen kann.

Die Reduktion tritt unter bestimmten Bedingungen noch bei einem Gehalt von 0,0061 % $\overline{Ur}$ ein[5]). Ebenso reduziert die Harnsäure Silber-, Eisen- und Quecksilberoxyd, nicht aber Orthonitrophenylpropiolsäure.

Die Angaben über Einwirkung der Permanganatlösung auf Harnsäure — die bekanntlich zur titrimetrischen Harnsäurebestimmung benutzt wird — sind noch nicht voll übereinstimmend: Denigès und Blarez[6]), welche dieselbe eingehend studierten, fanden eine Konstanz, wenn nicht mehr als 0,1 g $\overline{Ur}$ in 800 g Flüssigkeit gelöst waren, dann wurden 7,4 mg $\overline{Ur}$ durch 1 ccm 1/10 Normalpermanganatlösung zerstört; Hopkins[6]) giebt dafür an: 1 ccm 1/10 Normallösung = 7,5 mg Ur, und Huppert[6]) 7,22 mg $\overline{Ur}$; diese Abweichungen kommen bei kleineren $\overline{Ur}$-Mengen sehr in Betracht.

Gegen Reduktionsmittel ist die Harnsäure auffallend

---

1) Cbl. f. d. med. W. 90. 420.

2) D. Arch. f. klin. Med. 46. 242.

3) D. med. W. 86. 870.

4) Diabetes mellitus, Berlin 93.

5) Worm-Müller, Pflüg. Arch. 27. 22.

6) Huppert 324.

widerstandsfähig. Sie lässt sich nicht, wie Strecker dies angenommen hatte, durch Natriumamalgam in Xanthin überführen (Fischer)[1]. Indessen ist es E. Fischer auf verschiedenen Wegen gelungen, $\overline{Ur}$ in Xanthinkörper und umgekehrt überzuführen. Neuerdings glaubt auch Sundwik[2]) die $\overline{Ur}$ durch Kochen mit Alkali und Chloroform in Xanthin, Hypoxanthin und zwei noch unbekannte Körper übergeführt zu haben. Es war dies von grosser Wichtigkeit, denn bis dahin war diese Umwandlung nur durch den tierischen Organismus möglich gewesen.

Zur Darstellung der natürlichen Harnsäure in grösseren Mengen eignet sich der menschliche Harn wegen seines geringen Gehaltes an derselben natürlich nicht, dazu sind am besten die Schlangenexkremente eventuell auch der Guano und die Harnsteine passend. Die Vogelexkremente sind wegen der in ihnen enthaltenen Eiweisssubstanzen nicht so gut zu verarbeiten.

Die Harnsäure wird gewöhnlich durch Kalilauge gelöst (Bensch)[3]) und durch Salzsäure ausgefällt. Aus dem Vogelharn gewann sie Meissner[4]) durch Lösen in siedendem Wasser und Ausfällen mit Salzsäure. Aus anderem Harn kann man sie mehr oder weniger vollständig gewinnen durch Salzsäure oder Essigsäure (aus Hundeharn wird damit gleichzeitig die Kynurensäure gefällt), durch Pikrinsäure, durch die Silbermagnesialösung, durch die Kupfernatriumbisulfitlösung (durch die letzten beiden Mittel werden bekanntlich die Xanthinbasen mitgefällt), durch Chlorammon und Ammonsulphat (auch durch andere Salze Cazé)[5]) und durch Phosphorwolframsäure (fällt zugleich Kreatinin).

Schwierig ist dabei die Trennung der Harnsäure von den Xanthinbasen in den Fällen, wo beide nebeneinander vor-

---

[1]) Ber. d. chem. Ges. 17. 329 u. 32. Jahrg. 435.

[2]) Ztschr. f. phys. Chem. 23. 476 u. 26. 131.

[3]) Ann. d. Chem. u. Pharm. 54. 190.

[4]) Ztschr. f. rat. Med. 31. 198.

[5]) Maly 95. 80.

kommen. Die bei der Ludwig-Salkowskischen Methode benutzte Fällung durch Salzsäure ist durchaus nicht fehlerfrei, da die $\overline{\text{Ur}}$ in der Salzsäure etwas löslich ist, wie man sich leicht durch die Murexidprobe aus dem Salzsäurefiltrat überzeugen kann. Auch das Ammoniak ist, da die Löslichkeit des Ammonurat in Gegenwart von Xanthin zunimmt, zur Trennung nicht geeignet. Von Wulff[1], Horbaczewski[2] und Salkowski[3] sind deshalb auch zur quantitativen Bestimmung kompliziertere Verfahren angegeben.

Um die künstliche Darstellung der Harnsäure hat sich Horbaczewski besonders bemüht. Zunächst gelang ihm diese aus Harnstoff und Glykokoll, dann aus Tri- oder Monochloressigsäure und Harnstoff. Sein Schüler Formáneck[4] kam durch Erhitzen von Cyanessigsäure und Harnstoff zur Synthese der Harnsäure. Von besonderem Interesse ist die von Behrend und Roosen[5] entdeckte synthetische Darstellung aus Acetessigester und Harnstoff. Diese verbinden sich zu β-Uramidocrotonsäureester, aus diesem entsteht durch einige andere Verbindungen hindurch Isobarbitursäure, die ihrerseits oxydiert Isodialursäure liefert. Die Isodialursäure giebt dann endlich wiederum mit Harnstoff und Schwefelsäure erhitzt Harnsäure (s. a. S. 23).

Der qualitative Nachweis der Harnsäure geschieht am sichersten durch die Murexidprobe. Verdunstet man eine Lösung von $\overline{\text{Ur}}$ in Salpetersäure oder Chlorwasser (am besten auf dem Wasserbad), bis zur Trockne, so bleibt ein roter Fleck, der durch Ammoniak purpurrot und durch nachträglichen Zusatz von Kali- oder Natronlauge rötlich-blau wird. Die Harnsäure ist dabei zu Alloxanthin (Alloxan + Dialursäure) oxydiert, die Dialursäure geht durch Ammoniak in Dialuramid über, und letzteres liefert mit dem Alloxan die

---

[1]) Ztschr. f. phys. Chem. 17. 634 u. 18. 108.
[2]) Ztschr. f. phys. Chem. 18. 343.
[3]) Huppert 369.
[4]) Maly 91. 51.
[5]) Richter I. 495.

Purpursäure. Man muss wenig Substanz und viel Salpetersäure nehmen, wenn nämlich zu wenig Salpetersäure vorhanden ist, erscheint nur ein gelber Fleck. Die Xanthinbasen geben die Reaktion in ähnlicher Weise, sie spricht aber für $\overline{\text{Ur}}$, wenn die betreffende Substanz aus salzsaurer Lösung auskrystallisierte. Bernsteinsäure resp. ihre Salze und Kynurensäure beeinträchtigen nach Meissner und Shepard[1]) die Reaktion. Eine Angabe über die Feinheit der Methode habe ich leider nicht finden können.

Nach Malerba[2]) lässt sich mit Harnsäure folgende Reaktion anstellen: Die zu prüfende Substanz wird mit einigen Tropfen Salpetersäure leicht erwärmt, dann in der Kälte mit einigen Tropfen des Chlorhydrats des Dimethylparaphenylendiamin (Paraamidodimethylanilin) in wässeriger 1—2 %iger Lösung versetzt. Die dabei entstehende purpurrote Farbe geht beim Erwärmen und Abdampfen in eine violettblaue über, die beim Abkühlen verschwindet, um beim nochmaligen Erwärmen wieder aufzutreten. Die lange haltbare alkoholische Lösung der violettblauen Substanz erscheint beim Eindampfen als violetter Fleck, der beim weiteren Erhitzen rot wird.

Erwärmt man die zu prüfende Substanz mit etwas Salpetersäure oder Bromwasser bis zum Aufbrausen und fügt nach vorsichtigem Abdunsten (es darf keine Rotfärbung entstehen) 2—3 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure und einige Tropfen käuflichen (thiophenhaltigen) Benzols hinzu, so entsteht bei Gegenwart von $\overline{\text{Ur}}$ eine blaue Färbung, die beim Verjagen des Benzols in eine braune übergeht, auf Zusatz von Benzol aber wiederkehrt[3]).

Zur weiteren Identifizierung der fraglichen $\overline{\text{Ur}}$ kann man prüfen, ob sie Fehlingsche Lösung und salpetersaures Silber reduziert.

---

[1]) Huppert 330.
[2]) Maly 94. 76.
[3]) Maly 88. 24 (Denigès).

Nach Schiff[1]) benutzt man Papier, das mit Silbernitrat- und verdünnter Sodalösung getränkt ist; durch die $\overline{\text{Ur}}$ wird das kohlensaure Silber reduciert.

Wird die Harnsäurelösung mit einer 5%igen Phosphorwolframsäurelösung versetzt und Kali- oder Natronlauge oder Ammoniak hinzugefügt, so entsteht eine Blaufärbung. Diese Harnsäurereaktion liefert auch die Phosphormolybdänsäure. Eine solche Verfärbung wird aber auch erzeugt durch Eiweiss, Alkaloide, Gerbsäure oder Levulose[2]).

Wenn es sich um krystallinische $\overline{\text{Ur}}$ und Urate handelt, kann man auch die mikroskopische Untersuchung zu Hilfe nehmen, und zwar könnte man die Krystalle resp. amorphen Massen unter dem Mikroskop lösen und durch Salzsäure oder Essigsäure wieder auskrystallisieren lassen.

Bei dem grossen Interesse, das die Harnsäure hat, kann es nicht auffallend sein, wenn es eine recht ansehnliche Zahl von quantitativen Bestimmungsmethoden giebt.

Soweit das Bestreben dahin geht, eine möglichst genaue Methode zu haben, die zugleich nicht zu zeitraubend ist, kann man dasselbe anerkennen, indessen wenn das Ziel darin besteht, auf Kosten der Genauigkeit eine kurze Methode zu bekommen, so ist das meines Erachtens vollkommen verfehlt. Man redet heute so viel von einer „klinischen“ Methode der Harnsäurebestimmung; dieselbe soll den Vorzug haben, dass sie leicht auszuführen ist, wenn sie auch nicht sehr exakt ist. Was aber haben die „klinischen“ Bestimmungen besonders mit solchen Methoden für Wert? Bis heute hat in keinem einzigen Falle die Harnsäurebestimmung für den Kliniker ein praktisches, sondern doch lediglich ein theoretisches Interesse, ob sie später einmal ein praktisches bekommen wird, lasse ich dahingestellt; bis jetzt sind wir jedenfalls in der Erkenntnis der Rolle der Harnsäure in der Physiologie und Pathologie noch nicht so weit, dass wir aus ihrer Ausscheidungsgrösse irgend welche Schlüsse ziehen können. Wenn man aber an der Lösung der Frage nach der Bedeutung der $\overline{\text{Ur}}$ mitarbeiten will, so sollte man sich nur einer absolut exakten Methode bedienen und nicht auf Kosten der Genauigkeit Zeit und Mühe sparen. Resultate,

---

[1]) Huppert 331.

[2]) Zum mikrochemischen Nachweis der $\overline{\text{Ur}}$ in Geweben empfiehlt St. Hilaire Kupfersulfat, Natriumbisulfit und Ferrocyankali, die eine Rotfärbung der Konkremente bewirken. Ztschr. f. phys. Chem. 26. 102.

die mit ungenauen Methoden gewonnen sind, können nur wieder von dem rechten Wege abführen.

Von all den Methoden, die ich hier nicht weiter aufzählen will, da sie ausnahmslos an Genauigkeit resp. an Zuverlässigkeit zu wünschen übrig lassen, ist als wissenschaftliche Methode bis heute wenigstens die von Ludwig und Salkowski[1]) angegebene Silbermethode einzig und allein allgemein anerkannt. Auch die von vielen Seiten empfohlene Hopkinssche[2]) Methode lässt unter bis jetzt noch unbekannten Ursachen gelegentlich im Stich, indem kein Ammonurat ausfällt, sonst wäre sie noch zu empfehlen, wie die Untersuchungen von Warneke[3]) zeigen. — In der Arbeit von Warneke finden sich auch Angaben über die übrigen bekannteren Methoden. — Die Ausführung der Ludwig-Salkowskischen Methode beruht bekanntlich auf dem Prinzip, dass die $\overline{\text{Ur}}$ in Gegenwart einer ammoniakalischen Magnesialösung durch eine ammoniakalische Silberlösung als Doppelsalz gefällt wird. Aus dieser Verbindung wird die $\overline{\text{Ur}}$ durch Schwefelalkalien in Lösung gebracht und daraus wieder durch Salzsäure ausgefällt. Die Ausführung der Bestimmung ist bekannt genug[4]). Ich ziehe es zum Schluss vor, die $\overline{\text{Ur}}$ nicht zu wägen, sondern den N aus ihr nach Kjeldahl zu bestimmen; die Resultate, die wir dabei im Laboratorium der Klinik erzielten, waren durchaus gut übereinstimmende. Die Methode soll nach Ludwig 98 % der $\overline{\text{Ur}}$ wiedergeben. Auch sie hat natürlich ihre Fehlerquellen, z. B. kann beim unvorsichtigen Erwärmen mit dem Schwefelalkali $\overline{\text{Ur}}$ zerstört werden. Man darf auch zum Schluss nicht zur Trockne eindampfen, weil sich eventuell lösliche harnsaure Salze bilden könnten, die dann beim Filtrieren in Lösung und somit verloren gehen

---

[1]) Wien. med. Jahrb. 84. 599.

[2]) Chem. News Aug. 92. 106 und Journ. of Pathol. and Bacteriolog. 93. V. I. 457.

[3]) Ueber die quantitative Bestimmung der Harnsäure etc. Diss. Göttingen 98.

[4]) Huppert 820.

können. Enthält der Harn Eiweiss, so muss das zuvor entfernt werden, bei gutem Auswaschen des Eiweisskoagulums sind die Verluste an $\overline{\text{Ur}}$ nicht sehr erheblich. Albumosen, Pepton und Propepton darf der Harn enthalten. Ist die ausfallende Harnsäure sehr stark gefärbt, resp. scheidet sich mit ihr Schwefel ab, so muss sie noch gereinigt werden; diese Reinigung ist bei der N-Bestimmung aber nicht erforderlich. Die Harnsäure wird mit dem Filter zusammen oxydiert; der erhaltene N, von dem man vorher, falls die Filter N enthalten, subtrahiert, mit 3 multipliziert.

Pseudoharnsäure ($C_5H_6N_4O_4$). Ich kann das Kapitel über die Chemie der Harnsäure nicht schliessen, ohne nicht wenigstens kurz der isomeren Pseudoharnsäure $CO<^{NH.CO}_{NH.CO}>CHNHCONH_2$ Erwähnung zu thun[1]). Die freie Säure krystallisiert in kleinen weissen Prismen, die sich in Wasser sehr schwer lösen, leicht dagegen in kaustischen Alkalien. Auch sie wird von reduzierenden Substanzen nicht angegriffen. Mit Brom oder Salpetersäure giebt sie Alloxan und Harnstoff. Sie ist einbasisch. Ihr Ammoniumsalz bildet sich beim Erhitzen von Uramil + $\overset{+}{\text{Ur}}$ bei 180°[2]), das Kaliumsalz aus Uramil oder Murexid mit Kaliumcyanat. Fischer und Ach[3]) führten sie durch schmelzende Oxalsäure in die isomere Harnsäure über.

---

[1]) cf. Fehlings Wörterbuch I. 955.

[2]) Grimaux, Ber. d. chem. Ges. 79. 2093.

[3]) Ber. d. chem. Ges. 84 u. 32. Jahrg. Nr. 4. 452.

II. Kapitel.

Vorkommen und Ausscheidung der Harnsäure.

A. Vorkommen.

Im Jahre 1776 fand Scheele[1]) bei der Untersuchung von Harnsteinen eine neue Säure in denselben: hoc acidum interpreti Gallico bezoardicum dici placet. Fourcroy[2]) bezeichnete sie dann zuerst als Harnsäure. Es sei hier gleich noch bemerkt, dass Scheele damals schon die Murexidprobe beobachtete (s. o. S. 19).

Die Harnsäure kommt stets im Harne des Menschen vor, auch in pathologischen Zuständen wird sie nie vermisst. Desgleichen findet sie sich wahrscheinlich ständig im Harn der Pflanzenfresser, während sie bei den Fleischfressern nicht immer zu treffen ist. Den Grund für dies wechselnde Vorkommen anzugeben, dazu sind wir heute noch nicht im stande.

So wurde sie gefunden im Harn von Rindern, Kühen, Hammeln, Schafen, Pferden, Schweinen, Elefanten, Kamelen, Ziegen und Kaninchen. Der Harn säugender Kälber enthält sogar verhältnismässig viel davon. Dagegen wird sie im Harn von Hunden und Katzen nicht immer konstatiert, besonders nicht bei eiweissarmer Nahrung; sie tritt darin aber meistens auf bei animalischer Nahrung und im Hungerzustand (Meissner)[3]). Diese Thatsache könnte vermuten lassen, dass die $\overline{Ur}$ bei den Fleischfressern sofort weiter oxydiert wird, und dass sie nur dann im Urin erscheint, wenn sie nicht völlig oxydiert werden konnte infolge stärkerer Bildung (animalische Nahrung) oder wenn die Oxydationsfähigkeit herabgesetzt ist (Hunger). Ich selbst habe sie wieder-

---

[1]) Opusc. Lips. 1779.

[2]) Ann. chem. phys. 16. 116; 27. 25; 30. 88; 32. 216.

[3]) Ztschr. f. rat. Med. 24. 104; 31. 306.

holt im Hundeurin auch mit der Ludwig-Salkowskischen Methode nicht nachweisen können.

Während die Harnsäure in den genannten Harnen nur den kleinsten Teil der organischen Stoffe ausmacht, bildet sie im Harn der Vögel, Schlangen und beschuppten Amphibien den Hauptbestandteil.

Minkowski[1]) fand z. B. bei Gänsen, die mit Fleisch gefüttert waren, in 6 Stunden 2,75 resp. in 12 Stunden 3,33 g $\overline{Ur}$; bei einer hungernden Gans in 12 Stunden 1,34 g $\overline{Ur}$ und bei einer mit Kohlehydrat gefütterten Gans 1,19 g $\overline{Ur}$.

Vermisst wurde die Harnsäure im Urin der Selachier, des Karpfens und des Frosches. Während sie in den Bojanusschen Organen der acephalen Mollusken nicht gefunden werden konnte, entdeckte sie Griffiths[2]) in den grünen Drüsen des Flusskrebses (Astacus fluviatilis), und Munn[3]) in den Malpighischen Gefässen von Periplaneta orientalis, in dem Nephridium von Helix aspersa und Limax flavus, Weinland[4]) gelegentlich in den Exkrementen von Epeira diadema und angulata (aus Resten der Nahrung stammend?).

Merkwürdig ist die Beobachtung von Griffiths[5]), dass das Pigment der amerikanischen Eidechse (Diemyctylus viridescens) beim Kochen mit HCl in $\overline{Ur}$ übergeht. Nach Hopkins[6]) ist das weisse Pigment der Pierida brassica $\overline{Ur}$, die wahrscheinlich im freien Zustande zwischen den beiden Chitinlagen der Schuppen liegt. Ein Schmetterling liefert ungefähr 1 mg $\overline{Ur}$.

Ausser im Urin kommt sie im menschlichen Körper unter normalen Verhältnissen im Blut höchstens in geringen Spuren vor. Schon Garrod[7]) hat mittels HCl-Fällung aus einem wässerigen Extrakte des eingedampften Blutes bei Gesunden minimale Mengen $\overline{Ur}$ nachweisen können. Abeles[8])

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. 21. 40.

[2]) Maly 85. 336.

[3]) Maly 86. 344.

[4]) Ztschr. f. Biologie 27. 153.

[5]) Maly 95. 409.

[6]) Maly 95. 410.

[7]) Med. Chir. Trans. Bd. XXXI. 83.

[8]) Wien. med. Jahrb. 87. 479.

erhielt aus dem Blute eines 24jährigen Hingerichteten eine sehr deutliche Murexidprobe. v. Jaksch[1]) dagegen, sowie Klemperer[2]) konnten im normalen Menschenblut keine $\overline{Ur}$ finden. Es müsste demnach noch weniger als 0,001 $\overline{Ur}$ in 100 ccm Blutserum enthalten sein, da die Silbermethode diese Menge noch nachweist. In einer kürzlich erschienenen Arbeit kommt Petren[3]) zu der Ansicht, dass die $\overline{Ur}$ normal im Blute nachweisbar sei, er traf sie in je einem Fall von hysterischem Blutbrechen und von gonorrhoischem Rheumatismus. Auch der Befund von $\overline{Ur}$ in den menschlichen Organen scheint nicht konstant zu sein, während sie Cloetta[4]) in der Milz, Lunge, Leber und dem Gehirn des Menschen (und des Rindes) antraf, fand Stadthagen[5]) sie in den von ihm untersuchten Organen — Leber und Milz — nicht. Und Abeles (l. c.) erhielt aus der Leber, der Milz, dem Knorpel und Bandapparat des Hingerichteten eine sehr deutliche Murexidreaktion, eine weniger deutliche aus dem Muskel. Im Blute von Gänsen und Hühnern fand Schröder[6]) bei eiweissarmer Nahrung höchstens 0,0072 % $\overline{Ur}$, bei Fleischnahrung mehr, aber selbst bei übermässiger Fleischnahrung doch nur 0,01 %. Die Leber der Vögel aber ist um 6—14½ % reicher an $\overline{Ur}$. Garrod[7]) vermisste die Harnsäure im Blute gesunder Vögel (Huhn, Truthahn, Gans und Ente) vollkommen und meint, die positiven Befunde beruhten auf Verunreinigung des Blutes oder auf Krankheit der Tiere. Auffallend reichlich sollen aber nach älteren Autoren die Urate in den Muskeln von Alligatoren und Krokodilen vertreten sein. Aus der Leber vom Pferde und Hund, sowie aus den

---

[1]) Deutsche med. W. 90. 33.

[2]) Untersuchungen über Gicht und harnsaure Nierensteine. Berlin 96. 3.

[3]) Ann. d. Pharm. 99. 289.

[4]) Virch. Arch. 119. 396.

[5]) Maly 87. 148.

[6]) Arch. f. exp. Patholog. u. Pharm. 41. 4. u. 5. H. 270.

[7]) Maly 94. 115.

Muskeln dieser Tiere erhielt Abeles (l. c.) nur eine mehr oder weniger deutliche Murexidreaktion, nicht aber aus dem Blute, während Meissner[1]) im Hundeblut nach Fleischfütterung 0,031 pr. m. $\overline{Ur}$ nach der alten Heintzschen Methode fand. Lütje[2]) konnte sie selbst im Blute eines mit Thymus gefütterten Hundes nicht nachweisen. Ferner suchte sie Garrod[3]) vergebens im Hammelblut, ebenso Jaksch[4]), Schröder[5]), Petren[3]) in dem Blute von Kaninchen, Hammeln, Rindern, Schweinen und Pferden. Auch Nencki und Kowarski[6]) konnten durch Phosphorwolframsäure und folgender Silberfällung keine Silberverbindung aus den Muskeln der Säugetiere darstellen. Es bedarf also entschieden noch umfangreicherer Untersuchungen über das Vorkommen der $\overline{Ur}$ in dem Blute und den Organen von Menschen und Tieren. Auch im Schweisse der Tiere, welche im Harn Harnsäure ausscheiden, soll sie in geringen Mengen vorkommen; wie Tichborne[7]) sie auch im Schweiss des Menschen nach dem Gebrauch türkischer Bäder gefunden haben will.

Unter pathologischen Verhältnissen spielt natürlich das Vorkommen der Harnsäure eine weit grössere Rolle. Auf der Grenze zwischen normalem und pathologischem Zustand steht der durch die Harnsäure erzeugte Infarkt der Neugeborenen (s. u. S. 94). Ferner bildet die Harnsäure den Hauptbestandteil der meisten Harnsteine und Harnkonkremente (s. u. S. 98). Von besonderem Interesse sind noch die Ablagerungen der Harnsäure in Form von harnsauren Salzen in den verschiedenen Geweben der Gichtkranken (S. 107). Abgesehen von der Gicht findet sich auch im Blut bei verschiedenen Krank-

---

[1]) Ztschr. f. rat. Med. 3. 31. 148.
[2]) Bei Klemperer, Gicht.
[3]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 41. 269.
[4]) l. c.
[5]) Ludwigs Festschrift 87.
[6]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 36. 399.
[7]) Lancet 87. Oct. 10.

heiten Harnsäure in grösserer oder geringerer Menge, so besonders bei Leukämie und Nephritis[1].

v. Jaksch[2] traf sie in einem entfieberten Falle von Typhus, bei einer irregulären Malaria mit Nephritis während der fieberfreien Intervalle — wenn Fieber bestand, war keine $\overline{\text{Ur}}$ nachzuweisen —, bei Erkrankungen der Leber (Carcinom) und des Magendarmkanals (nur dann, wenn sie mit Anämie verbunden sind) und bei Krankheiten des Herzens. Von den Erkrankungen der Lunge und der Pleura führen Emphysem und Exsudate sehr häufig zur Uricacidämie. Konstant (in 5 Fällen) fand er Harnsäure im febrilen Stadium der Pneumonie in beträchtlicher Menge im Blute, ebenso wie Salomon[3] und auch Petren[4] in einem Falle, desgleichen bei 10 Nierenkranken — was Fodor[5] nicht bestätigen konnte — und endlich bei schweren primären und sekundären Anämien. Auch Salomon[3] konnte sie in einem Fall von perniciöser Anämie nachweisen. Klemperer[6] bestimmte bei einer Leukämie $\overline{\text{Ur}}$ 0,0985 p. m., bei kompensierter Schrumpfniere 0,0685 p. m. und bei Nephritis im urämischen Stadium 0,1065 p. m.; er suchte sie vergebens bei je einem Fall von Pneumonie und von Diabetes. Dass sie im gichtischen Blute zuerst von Garrod[7] mittels seiner Fadenprobe nachgewiesen ist, ist hinreichend bekannt und der Befund ist wiederholt bestätigt; auf dem letzten medizinischen Kongress zu Wiesbaden hat Magnus-Levy[8] noch berichtet, dass er sie im Gichtblut konstant, wenn auch nicht vermehrt gefunden habe.

Ausserdem trifft man Harnsäure in den verschiedenen Se- und Exkreten unter pathologischen Verhältnissen. Boucheron[9] fand sie bei Urämie im Speichel, im Schleim der Nase, des Pharynx der Bronchien, des Uterus, der Vagina und des Magens, sowie in den Flüssigkeiten des Auges. Er meint daher, man könne den $\overline{\text{Ur}}$-Gehalt des Speichels zur Diagnose der Urämie verwenden. Die Ausscheidung der $\overline{\text{Ur}}$ hört aber auf,

---

[1] Klemperer, Gicht 3 und Magnus-Levy, Virch. Arch. 152. 107.
[2] D. med. Wochenschr. 90. 33.
[3] Ztschr. f. phys. Chemie 78. 65.
[4] Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 41. 265.
[5] Cbl. f. inn. Med. 95. 865.
[6] l. c.
[7] The nature and treatment of Gout. Deutsch. Würzburg 1861.
[8] Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 98. 266 (s. u. S. 101).
[9] Maly 85. 256 u. 96. 381.

sobald durch Geschmacksreiz auf der Zunge die Speichelsekretion gesteigert wird. Auch im Schweiss bei Gicht und Nephritis soll sie vorkommen, ich habe sie in einem Falle von Nephritis vergebens gesucht. Colasanti[1]) endlich fand Harnsäure im Erbrochenen bei hysterischer Oligurie. Und endlich wurde sie von Jaksch (l. c.) und Pickardt[2]) in Transsudaten und Exsudaten insbesondere bei Nephritis nachgewiesen. Vor ihm hatte Naunyn[3]) kleine Mengen Harnsäure in pleuritischen und anderen flüssigen Exsudaten gefunden, er giebt dabei an, dass deren Menge um so mehr abnahm, je zellenreicher die Exsudate wurden.

Wann im menschlichen Embryo zuerst Harnsäure gebildet wird, ist zur Zeit noch nicht zu sagen; jedenfalls wird sie nach Preyer[4]) normal in den späteren Entwickelungsstadien abgesondert. Wöhler[4]) fand sie in einem Nierenstein einer toten Frühgeburt. Bestimmt soll sie nach der Geburt im Harn angetroffen werden. Da der Embryo zeitweise Harn entleert, wird die Ūr dementsprechend in der Allantoisflüssigkeit gefunden, auch bei bestimmten Tieren, z. B. Meerschweinchen, ist sie in dieser Flüssigkeit nachgewiesen.

B. Ausscheidung.

a) Unter normalen Verhältnissen.

Die von einem gesunden Erwachsenen ausgeschiedene 24stündige Harnsäuremenge schwankt in den weiten Grenzen von 0,39—2,0 g. Auch die von den einzelnen Autoren gegebenen Mittelzahlen weichen zum Teil nicht unerheblich voneinander ab. Dapper[5]) stellt auf Grund zahlreicher Untersuchungen für einen männlichen Erwachsenen 0,8 g als Mittel-

---

[1]) Maly 91. 453.
[2]) Schmidts Jahrb. 257. 111. Berl. klin. W. 97. 39.
[3]) Arch. f. Anat. u. Phys. 1864. 188.
[4]) Spez. Physiol. d. Embryo 334. 337. Leipzig 85.
[5]) Berl. klin. W. 93. 619.

zahl auf. Dieselbe dürfte aber ziemlich hoch sein, und nach meinen Erfahrungen scheinen die Zahlen, welche Herter und Smith[1]) angeben, 0,5—0,75, mehr der Wirklichkeit zu entsprechen[2]). Für weibliche Erwachsene sind die Zahlen nach den vorliegenden Untersuchungen niedriger, sie würden etwa 0,30—0,50 sein. Die Differenzen zwischen den einzelnen Angaben sind zum grossen Teil bedingt durch die verschiedenen Bestimmungsmethoden. Zum anderen Teil beruhen sie auf der verschiedenen Ernährungsweise und nicht zum wenigsten auf individuellen Verschiedenheiten der einzelnen Versuchspersonen, z. B. auch auf dem Alter.

Beginnen wir mit dem letztgenannten Faktor, dem Alter. Pfeiffer[3]) hat behauptet, die Harnsäure sei bei Kindern höher als bei Erwachsenen und nehme gegen das Alter hin ab, wenn man die Menge der $\overline{Ur}$ auf 100 kg Körpergewicht berechnet; meines Erachtens ist aber eine solche Berechnung absolut unzulässig, ebenso gut wie es niemandem einfallen wird, die Menge der ausgeschiedenen CO_2 auf Kilo Körpergewicht umzurechnen, da das Körpergewicht doch keinen Ausdruck für den Stoffwechsel giebt, und es ferner selbst wieder von vielen variablen Bedingungen abhängt. Limbeck[4]) fand bei seinen Versuchspersonen keine erheblichen Differenzen. Ausführliche Untersuchungen existieren über den Einfluss des Alters auf die Harnsäureausscheidung bis jetzt noch nicht.

Eine von Herrn Tano[5]) zur Zeit in dem Laboratorium der Klinik ausgeführte Untersuchung über den Leukocytengehalt des Blutes und die Harnsäuremenge im Harn in den verschiedenen Lebensaltern ergiebt das merkwürdige Resultat, dass die $\overline{Ur}$-Menge in der ersten Lebenszeit relativ hoch

---

[1]) New York med. journ. 92. Juni.

[2]) Smith Jerome fand bei sich in einer 107tägigen Periode im Maximum 0,8375 und im Minimum 0,4150, im Mittel 0,5430. Schmidts Jahrb. 258. 228.

[3]) Berl. klin. W. 92. 413.

[4]) Ztschr. f. klin. Med. 26. 437.

[5]) Diss. Gött. 1899.

ist, dann fällt, um gegen das 20. Jahr wieder zu steigen; zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erreicht sie die grösste Höhe und nimmt dann wieder ab. Es werden noch weitere Untersuchungen in dieser Richtung nötig sein.

Das eine aber scheint festzustehen, wenigstens geben alle Untersucher bis jetzt dasselbe an, dass nämlich im kindlichen Lebensalter und besonders in den ersten Lebenstagen die Harnsäure höher, d. h. relativ höhere — der Ausdruck „relativ" bedeutet hier bezogen auf die Menge der übrigen Stoffwechselprodukte — Werte erreicht als im späteren Leben.

Marès[1]), der auch annimmt, dass die $\overline{\mathrm{Ur}}$-Ausscheidung vom Lebensalter abhängig sei, fand, dass der $\overline{\mathrm{Ur}}$-N in den ersten Lebenstagen 7—8% des Ges.-N ausmache gegen 1—2% beim Erwachsenen. Sjöquist[2]) giebt folgende Zahlen: Die Menge der $\overline{\mathrm{Ur}}$ in 100 ccm Harn betrug bei Neugeborenen vor der sogenannten Infarktperiode 0,082, während derselben 0,232 und nach derselben 0,015. Diese hohen Werte sind auch schon von Martin und Ruge[3]) nach älterer Methode konstatiert und bestätigt sind sie noch u. a. von Flensburg[4]), Kissel[5]) und Reusing[6]). Camerer[7]) fand bei seinem 10monatlichen Säugling im Tagesurin 0,079 $\overline{\mathrm{Ur}}$, bei einem Kinde von 1 Jahr und 2 Monaten 0,168[8]); Baginsky und Sommerfeld[9]) fanden bei 4—8jährigen Kindern 0,2—0,3 g und Bödtker[10]) bei 3—11½jährigen 0,06—0,52 g. Nur Herter und Smith[11]) geben an, dass die $\overline{\mathrm{Ur}}$ bei Kindern etwas weniger reichlich vertreten sei. Tano[12]) fand in den ersten Lebenstagen 0,0294—0,0394 $\overline{\mathrm{Ur}}$.

Dass die Grösse der Harnsäureausscheidung individuell sehr verschieden, für das einzelne Individuum aber konstant,

---

[1]) Cbl. f. d. med. Wiss. 88. 2.
[2]) Maly 93. 245.
[3]) Ztschr. f. Geburtsk. 75. I. 2. Schmidts Jahrb. 169. 304.
[4]) Cbl. f. inn. Med. 94. 965.
[5]) Maly 94. 273.
[6]) Schmidts Jahrb. 249. 9.
[7]) D. med. W. 91. 356.
[8]) Ztschr. f. Biologie XXV. 227.
[9]) Ztschr. f. phys. Chemie 21. 412.
[10]) Neubauer u. Vogel 98. 313.
[11]) Maly 92. 200.
[12]) Diss. Gött. 99.

„fast spezifisch ist,“ haben uns die Untersuchungen Marès[1]) gelehrt.

Im nüchternen Zustande zwischen der 13. und 24.—27. Stunde nach der letzten Mahlzeit scheiden die einzelnen Individuen eine individuell fast konstante Menge $\overline{Ur}$ aus, während die Ges-.N-Menge verschieden ist. Diese Zahl könnte man weit eher als „individuelle Mittelzahl“ bezeichnen. Bei einem Individuum ist diese Zahl stets hoch und bei dem anderen stets klein.

Mit Recht betont v. Noorden[2]), wie mir scheint, dass die Zähigkeit, mit welcher an dieser individuellen Mittelzahl festgehalten wird, mehr imponiert, als die kleinen Aenderungen, die man durch Wechsel der Nahrung etc. erzwingen kann. Und so oft ich von ein und derselben Person $\overline{Ur}$-Bestimmungen gemacht habe, so waren diese Mittelzahlen immer annähernd gleich. Camerer[3]) meint zwar, die sogenannte individuelle Ausscheidung bestände nicht, sondern die Differenzen hingen einzig von der Ernährung ab. Dann wäre aber folgender Versuch nicht zu erklären[4]). Dr. W. und Dr. S., die beide ungefähr gleich alt, und unter gleichen äusseren Bedingungen leben, geniessen qualitativ und quantitativ dieselbe Nahrung, dabei scheidet Dr. W. im Mittel 1,0 g aus und Dr. S. nur 0,7 g. Damit ist bewiesen, dass der Einwurf Camerers doch zum mindesten nicht immer zutreffend ist. Eine ausreichende Erklärung für diese individuelle Verschiedenheit lässt sich zur Zeit nicht geben.

Wenn nun die Harnsäureausscheidung von diesen beiden Faktoren — Alter und individuelle Verhältnisse — die zu ändern doch nicht in unserer Macht liegt — die später zu besprechenden Momente lassen sich diesen gegenüber ja regulieren — abhängt, so wird man zugeben müssen, dass man in einem gegebenen Fall nicht ohne weiteres von einer Harnsäurevermehrung oder -verminderung reden darf. Vielmehr ist für jedes einzelne Individuum die „individuelle Mittelzahl“ zu

---

[1]) Cbl. f. d. med. W. 88. 2.

[2]) Lehrb. d. Pathol. d. Stoffwechs. 93. 54.

[3]) Ztschr. f. Biologie 33. 139.

[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42. 69.

finden, resp. sogar streng genommen erst in einer über mehrere Tage sich erstreckenden Versuchsreihe die höchste oder niedrigste Zahl zu suchen — unter gleichen äusseren Bedingungen natürlich — und wenn dann unter dem Einfluss einer Ernährungsänderung oder eines Medikamentes die Harnsäureausscheidung die früher gefundene höchste Zahl überschreitet, darf man von einer Vermehrung, resp. wenn sie unter die niedrigste Zahl heruntergeht, von einer Verminderung sprechen. Nur in den Fällen, wo die Werte der Harnsäureausscheidung unter die oben angegebenen Zahlen (0,39—2,0 g) sinken resp. sie überschreiten, darf man sie schlechtweg als vermindert oder vermehrt bezeichnen, z. B. den Fällen von Leukämie, wo selbst bis 12,0 g in 40 Stunden ausgeschieden wurden [1]. Leider wird meines Erachtens auf diesen Punkt zu wenig Gewicht gelegt.

Der Einfluss der Ernährung, auf den, wie oben gesagt, Camerer die individuelle Verschiedenheit in der Grösse der Harnsäureausscheidung zurückführen möchte, ist früher wohl stets, aber doch auch heute noch oft genug überschätzt worden, zum Teil auf Grund falscher Berechnungen. Aber immerhin ist doch die Art der Ernährung von Einfluss. Am schärfsten kommt derselbe zum Ausdruck, wenn man die Zahlen der Harnsäureausscheidung ein und desselben Individuums bei reiner Fleischkost und reiner Pflanzenkost vergleicht. Bunge [2] führt als Zahlen an 1,398 bei Fleisch- und 0,253 bei Brotnahrung. Ich [3] schied bei gemischter Kost 0,581—0,690 g und bei streng vegetabilischer Kost 0,356—0,610 g Ūr aus; sobald nicht reine Fleischdiät eingehalten wird, geht dieser scharfe Gegensatz, wie man aus den letzten Zahlen sieht, verloren. Herrmann giebt folgende Zahlen, in denen dieser Uebergang deutlich hervortritt: Pflanzenkost 0,478 g, gemischte Kost 0,636—0,674 und Fleischkost 0,981 g Ūr. Aehn-

---

[1]) Magnus-Levy, Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 97. 366.

[2]) Lehrb. d. phys. u. path. Chemie 98. 347.

[3]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. 42. 69.

liche Zahlen führen noch E. Schultze[1]) und andere an. In einzelnen Fällen, z. B. bei Dapper[2]), trat der Unterschied zwischen den verschiedenen Ernährungsformen nicht so deutlich hervor, vielleicht hat das seinen Grund in der individuellen Verschiedenheit der Versuchspersonen. Auf die scheinbar entgegengesetzten Resultate Camerers werde ich unten noch weiter zu sprechen kommen (S. 63). Mit Rücksicht auf die Diät der Gichtiker ist auch den einzelnen Nahrungsmitteln besonders in der letzten Zeit viel Aufmerksamkeit zugewendet worden, und wenn auch die Resultate nicht immer übereinstimmen, so liegt doch in dieser Beziehung schon ein brauchbares Material vor, wovon ich folgendes anführen möchte.

Fleisch. Rosenfeld und Orgler[3]) fanden, dass Fleisch zwar die $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung steigert, indessen doch erst, wenn grössere Mengen der Nahrung zugefügt werden; 200 g Fleisch gaben in ihren Versuchen keinen Ausschlag. Diese Harnsäuresteigerung kommt nach Strauss[4]) durch die Wirkung der in dem Muskeleiweiss enthaltenen Extraktivstoffe zu stande, denn Pflanzeneiweiss und Kaseïn, welche diese Stoffe nicht enthalten, machen auch keine $\overline{\text{Ur}}$-Vermehrung, während wiederum Liebigs Fleischextrakt nach Strauss und Eitner (l. c.) eine Steigerung der $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung bewirkt. Pepton dagegen macht nach Rosenfeld und Bornstein[5]) sogar dem Fleisch gegenüber eine Harnsäureverminderung.

Milch übt entweder keinen (Kussmanoff)[6]), oder einen vermindernden Einfluss auf die Harnsäureausscheidung aus (Laquer[7]) und Umber[8]).

---

1) Pflügers Arch. 45. 401.
2) Berl. klin. W. 93. 619.
3) Cbl. f. inn. Med. 96. 42.
4) Berl. klin. W. 96. 710.
5) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 96. 321.
6) Cbl. f. d. med. W. 86. 628.
7) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 96. 381.
8) Klemperer, Untersuchungen über Gicht 30.

Das Kaseïn — in Form von Natriumkaseïn — bringt nach Rosenfeld und Bornstein[1]) und Loewy[2]) die Ūr-Ausscheidung zum Sinken; ebenso fand Brandenburg[3]) bei Kaseïnernährung geringe Harnsäurewerte. Gleichwohl verbietet Bunge[4]) Gichtikern den reichlichen Genuss von Käse, denn der „Käsestoff liefert grosse Mengen Harnsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, welche nicht genügend mit Basen gesättigt werden“. Eine Angabe über den Einfluss des Käses auf die Harnsäureausscheidung existiert aber meines Wissens nicht. Wir[5]) konnten unter dem Gebrauch der Sanose, eines Kaseïn-Albumosegemisches, eine Aenderung in der Ūr-Ausscheidung nicht finden.

Fett. Nach Herrmann[6]) hat die Zulage von Fett zur Nahrung keinen oder höchstens einen vermindernden Einfluss auf die Ūr. Auch Horbaczewski und Kanera[7]) fanden eine Herabsetzung der Harnsäureausscheidung durch 100 g Butter oder Speck, während sie durch 30—60 g Glycerin eine Vermehrung erzielten. Nur Rosenfeld und Orgler (l. c.) beobachteten eine Steigerung der Harnsäure; indessen scheint mir der Versuch nicht ganz einwandsfrei, der Wechsel der Ernährung ist wohl zu schroff gewesen.

Eier. Auch Eier machen keine Harnsäurevermehrung, wie die Versuche von Hess und Schmoll[8]) gezeigt haben, falls die Eier nicht bebrütet sind; es fehlt in ihnen das für die Harnsäurebildung in Frage kommende echte Nukleïn.

Die Gewebe des tierischen Körpers, welche reich an Nukleïn sind, wie Thymus und Leber, machen, wie die zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre beweisen,

---

1) l. c.
2) Maly 96. 772.
3) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 58. 82.
4) Lehrb. 349.
5) D. med. W. 97. 41. Th. B.
6) D. Arch. f. klin. Med. 43. 282.
7) Cbl. f. d. med. W. 88. 466.
8) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 96. 330.

eine fast konstante Harnsäurevermehrung. Den gleichen Effekt haben auch die Extrakte aus diesen Organen ebenso wie der aus der Milz. Eine gleiche Wirkung wäre auch von dem Kalbshirn[1]) und der Kalbsniere[1]) zu erwarten gewesen, indessen ergaben diese nur annähernd dieselbe $\overline{Ur}$-Ausscheidung wie Muskelfleisch. Umber glaubt diese verschiedene Wirkung dadurch erklären zu können, dass er für die Organe eine losere oder festere Bindung der in dem Nukleïn derselben enthaltenen Nukleïnsäure annimmt, je lockerer diese gebunden ist — in der Thymusdrüse am lockersten — um so leichter wird sie resorbiert und bildet eine Quelle der $\overline{Ur}$.

Von Pflanzeneiweiss ist bis jetzt nur der Einfluss des Aleuronats von Rosenfeld[2]) studiert, der, wie schon oben angedeutet, ein Sinken der Harnsäureausscheidung dabei beobachtete gegenüber der durch Muskelfleisch bedingten. Für die Anhänger der Ansicht, dass eine vermehrte Harnsäure in gewissen Krankheitszuständen nachteilig sei, giebt dies Resultat einen wertvollen Fingerzeig für seine ausgedehntere Verwendung.

Von Kohlehydraten ist bis jetzt nur dem Zucker die Aufmerksamkeit zugewendet worden. Die Resultate der über seinen Einfluss angestellten Untersuchungen sind aber abweichend; während Horbaczewski und Kanera[3]) eine $\overline{Ur}$-Abnahme von 8,8 % fanden, konstatierte Rosenfeld[4]) eine Zunahme und Harley[5]) fand keinen Einfluss. Die Differenz zwischen Horbaczewski und Rosenfeld erklärt sich durch die Versuchsanordnung und ausserdem legt Rosenfeld selbst keinen Wert auf seinen Versuch, da die Versuchsperson nicht normal war.

Weiter wäre nur noch zu erwähnen, dass Herter[6]) eine

---

[1]) Umber l. c.

[2]) l. c. 321.

[3]) Wien. akadem. Sitzungsber. CVI. 58. 3. II. Abt. und Cbl. f. d. med. Wiss. 87. 134.

[4]) Cbl. f. inn. Med. 97. 1069.

[5]) Cbl. f. inn. Med. 96. 1349.

[6]) Cbl. f. inn. Med. 94. 216.

vorübergehende Steigerung nach reichlichem Genuss von Amylaceen sah.

Dabei möchte ich noch erwähnen, dass es v. Noorden[1]) nicht immer gelang, bei N-armer Kost die Ur auf ein sehr geringes Mass herabzudrücken, selbst nicht, wenn der gesamte N durch Pflanzeneiweiss ersetzt wurde, auch nicht bei absoluter Pflanzenkost wie Bohnen, Spargel und Sauerkraut. Er meint, es möchten in den Pflanzen relativ viele Substanzen enthalten sein, welche als Harnsäure- und Nukleïnbasenbildner gelten. Nun haben allerdings Schulze und Booshard[2]) in den verschiedensten keimenden Pflanzen neben Allantoïn Xanthinbasen gefunden und Schulze und v. Planta[3]) wiesen nach, dass in den Pflanzen sehr verbreitet Vernin vorkommt, das Vernin zerfällt aber durch Salzsäure in Guanin.

Aus diesem Grunde wirkt auch der Thee — um damit zugleich zu den Getränken überzugehen — Harnsäure vermehrend (Hess und Schmoll[4]). Dabei ist wohl das im Thee besonders enthaltene Theobromin (neben dem Theobromin findet sich auch Xanthin, Hypoxanthin, Adenin und Theïn [Trimethyxanthin] im Thee), das den Xanthinbasen als Dimethylxanthin nahesteht, das wirksame Prinzip; das Theobromin selbst geht zwar nach Bondzynski, Gottlieb und Albanese[5]) im Tierkörper ebenso wie das Koffeïn nicht in Harnsäure, sondern in Methylxanthin über, und das letztere wirkt dann wohl Harnsäure vermehrend.

Ueber die Wirkung des Kaffees habe ich auch nur die eine Angabe von Hess und Schmoll[4]) finden können, wonach auch das Koffeïn eine Ur-Vermehrung macht. Minkowski[6]) erhebt allerdings Einspruch gegen diese Befunde.

Die Wirkung grosser Wassermengen ist mit guter Me-

---

[1]) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 96. 421.

[2]) Zeitschr. f. phys. Chemie 9. 420.

[3]) Zeitschr. f. phys. Chemie 10. 329.

[4]) Arch. f. Pharm. 37. 247.

[5]) Maly 95. 90.

[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41. 418.

thode erst von Laquer (l. c.) geprüft worden. — Genths und Schöndorffs Methoden waren nicht zuverlässig. Laquer fand bei $1\frac{1}{4}$—$1\frac{1}{2}$ l Wasser eine wenn auch geringe Steigerung. Auch ich[1]) konnte nur eine geringe Steigerung der $\overline{Ur}$ bei 1300 ccm Wasser beobachten. Kussmanoff[2]) dagegen fand, dass die Wasserzufuhr ohne Einfluss auf die $\overline{Ur}$ sei.

Allgemein gilt der Alkohol als schädlich für die Gichtiker, diese schädliche Wirkung muss dann aber auf einem anderen Moment beruhen, als darauf, dass er die Harnsäureausscheidung steigert. Zu einer solchen Annahme haben wir vorläufig bei dem Widerspruch der verschiedenen Versuchsresultate noch keine Berechtigung. Zwar haben einige derselben ein positives Resultat, andere aber wieder ein negatives geliefert.

v. Jaksch[3]) fand bei Kindern, die teils an akuten und teils an chronischen Krankheiten litten, eine geringe Herabsetzung der $\overline{Ur}$. Eine erheblichere Herabsetzung fand Laquer (l. c.). v. Noorden[4]) fand bei mässiger Alkoholzufuhr keinen Einfluss. Bei Lebers[5]) Versuchen mit Maltonweinen ergab sich ebenfalls keine Einwirkung des Alkohols auf die Harnsäureausscheidung. Diesen negativen Resultaten stehen aber die positiven von Herter und Smith[6]) gegenüber, die unter der Einwirkung von Champagner eine Steigerung der $\overline{Ur}$ beobachteten, und die von Rosenfeld[7]), der beim Genusse nur einer Flasche Bier eine erhebliche Steigerung sah. Eine unbedeutende Steigerung beim Genuss von Wein (von 0,670 auf 0,715 g) konstatierte Herrmann[8]). Dabei stellten sich im Anfang des Versuches sehr grosse Schwankungen ein, die sich beim normalen Menschen aber bald wieder regulieren sollen. Auch Donogány und Tibáld[9]) fanden eine Steigerung (Methode ?), ebenso Chittenden[10]) bei einem Hunde. Der Grund, weshalb

---

[1]) Zeitschr. f. diät. u. physik. Therapie 98. Bd. II. H. II.
[2]) Bei v. Noorden 55.
[3]) Bei Laquer 373.
[4]) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 96. 422.
[5]) Berl. klin. W. 97. 44 u. 45.
[6]) Cbl. f. klin. Med. 92. 997.
[7]) Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 96. 425.
[8]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 43. 282.
[9]) Maly 94. 552.
[10]) Schmidts Jahrb. 234. 235.

der Alkohol von den Gichtikern erfahrungsgemäss so schlecht vertragen wird, liegt zum Teil vielleicht darin, dass er die Lösungsbedingungen für die $\overline{\text{Ur}}$ verschlechtert, wie Rosenfeld meint, wobei er voraussetzt, dass die $\overline{\text{Ur}}$ die Materia peccans bei der Gicht ist, und mit dieser Ansicht harmoniert sehr gut die von Glaser[1]) gemachte Beobachtung, dass nach Alkoholgenuss oft Harnsäurekrystalle und zwar dazu noch in ungewöhnlich grosser Menge auftreten. Immerhin wären Untersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf die $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung noch sehr erwünscht, besonders bei Gichtikern selbst.

Damit wäre die Reihe der bisher in ihrer Wirkung auf die $\overline{\text{Ur}}$ untersuchten Nahrungs- und Genussmittel erschöpft. Ich will hier noch einiger Untersuchungen über die Harnsäureausscheidung unter physiologischen Zuständen Erwähnung thun.

Wie schon erwähnt, sinkt im Hungerzustand die $\overline{\text{Ur}}$ erheblich (S. 32), hält sich während einiger Zeit konstant auf derselben Höhe, dann sinkt sie weiter, ohne aber aus dem Urin gänzlich zu verschwinden. Bei Marès[2]) schwankten die Zahlen bei den einzelnen Personen zwischen 0,18—0,36 g. Monaco[3]) fand bei dem Hungerkünstler Succi am letzten Tage vor dem Fasten 0,8228 g, am 18. Fasttage 0,2565 g und am 20. 0,244 g, dagegen Rosenfeld (l. c.) in einer nur 2tägigen Hungerperiode die verhältnismässig hohe Zahl von 0,480 g. In zwei von uns angestellten 3tägigen Hungerperioden sank die Harnsäuremenge von 0,477 auf 0,197, resp. von 0,718 auf 0,205[4]).

Ueber den Einfluss der Körperbewegung liegen nur wenige Untersuchungen vor. Laval[5]) (Methode?) konnte keinen Einfluss konstatieren, nur wenn starke Schweisse auftraten, stieg die $\overline{\text{Ur}}$. Herter und Smith[6]) fanden nur eine geringfügige Steigerung, dasselbe Resultat erhielt Moites-

---

[1]) D. med. W. 91. 113.
[2]) Cbl. f. d. med. Wiss. 88. 2.
[3]) Schmidts Jahrb. 252. 109.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42. 69.
[5]) Cbl. f. d. med. W. 96. 635.
[6]) Maly 92. 200.

sier[1]) (Methode?) bei weiten Märschen. Die $\overline{\text{Ur}}$ stieg in Kolischs[2]) Versuch um 25 % während der Schneeschuhpartie und um 40 % nach derselben. Diesen Resultaten gegenüber fand Laquer (l. c.) eine Verminderung der $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung, wie sie auch Robin[3]) bei einem Manne mit Nierenkoliken nach täglichem Radfahren (1 ¾ Stunden) sah. Robin will dasselbe Resultat auch in einem zweiten Fall erhalten haben (Methode?). Vielleicht giebt der Lavalsche Versuch einen Weg zur Erklärung der verschiedenen Ergebnisse; sollten etwa alle Körperbewegungen, die mit Auftreten von Schweissen verbunden sind, mit einer Steigerung der $\overline{\text{Ur}}$ einhergehen? (Siehe dazu auch Laquers Erwägungen.) In Bezug auf die den Gichtikern empfohlenen körperlichen Bewegungen wäre es der Mühe wert, diese Untersuchungen zu wiederholen.

Die Wirkung von Bädern auf die $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung hat Formánek[4]) genau studiert. Heisse Bäder üben sowohl auf den Eiweisszerfall als auch auf die Harnsäureausscheidung einen derartigen Einfluss aus, dass beide grösser werden. Ein einmaliges kaltes Bad hat auf die $\overline{\text{Ur}}$ (auch auf den Ges.-N) keinen Einfluss, wurden dagegen die kalten Bäder längere Zeit und zweimal am Tage genommen, so stieg die $\overline{\text{Ur}}$ am Badetage um ein geringes, und diese Steigerung hielt noch einen Tag nachher an, weil, wie Formánek meint, die $\overline{\text{Ur}}$ nicht sofort am Tage der Bildung ganz ausgeschieden wurde, was bei dem Ges.-N der Fall wäre. Laquer[5]) will aus seinen Resultaten keinen Schluss ziehen.

Wenn ich nun noch kurz erwähne, dass Zacharjewsky[6]), der leider mit der Fokkerschen Methode arbeitete, bei Erstgebärenden 0,603 g und bei Mehrgebärenden 0,531 g $\overline{\text{Ur}}$ fand,

---

[1]) Maly 91. 182.
[2]) Bei Laquer 376.
[3]) Cbl. f. inn. Med. 95. 359.
[4]) Ztschr. f. phys. Chem. 19. 271 und Cbl. f. inn. Med. 94. 909.
[5]) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 96. 381.
[6]) Ztschr. f. Biolog. 30. 368.

Zahlen, die wohl für Frauen etwas höher als normal wären, so habe ich meines Wissens alles besprochen, was bis jetzt bezüglich der $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung unter physiologischen Zuständen untersucht worden ist.

b) Unter dem Einfluss von chemischen Körpern.

Zahlreicher sind dagegen die Experimente, die sich auf Beeinflussung der Harnsäureausscheidung durch chemische Stoffe beziehen, letztere sind so verschiedenartig, dass sich eine passende Einteilung kaum finden lässt, man muss daher, um sie nur einigermassen übersichtlich zu ordnen, der Sache schon etwas Gewalt anthun.

Ich beginne mit einer Gruppe von Mitteln, die dem Körper einverleibt wurden, um zu sehen, ob dieselben in $\overline{\text{Ur}}$ übergingen, resp. wenn $\overline{\text{Ur}}$ selbst gegeben wurde, als was sie wieder ausgeschieden wurde.

$\overline{\text{Ur}}$. Die Resultate der alten Frerichs-Wöhlerschen Versuche sind ja bekannt, sie sind auch heute im grossen und ganzen noch richtig, obwohl sie mit der alten Heintzschen Methode ausgeführt sind. Dieselben sind oft genug mit einer zuverlässigen Methode wiederholt und haben immer dasselbe Resultat gegeben (s. bei Schultze)[1].

Weintraud[2]) z. B. verabreichte 4—6 g $\overline{\text{Ur}}$, ohne danach wesentliche Vermehrung derselben im Urin und in den Fäces zu finden. Stadthagen[3]) gab einem Leukämiker $2^1/_2$ g harnsaures Natron, ohne eine Vermehrung im Harn zu erzielen.

Haig[4]) war der erste, welcher behauptete, die eingeführte $\overline{\text{Ur}}$ werde auch als solche wieder ausgeschieden, die von ihm benutzte Haycraftsche Methode ist aber nicht zuverlässig. Aber auch Schultze (l. c.) fand eine Steigerung der $\overline{\text{Ur}}$. Wir[5]) haben daher die Versuche wiederholt, dabei

---

1) Pflügers Arch. 45. 401.
2) Cbl. f. inn. Med. 96. 752.
3) Virch. Arch. 119. 390.
4) Uric. Acid. London 96.
5) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 42. 69.

ergiebt sich in der That, dass nach der Einführung von $\overline{Ur}$ per os eine Steigerung der Harnsäureausscheidung eintritt. Und zwar steigt die $\overline{Ur}$ schon vom ersten Tage an und auch nach Aussetzen noch weiter.

Diese Steigerung hat aber, wie wir uns überzeugt haben, ihren Grund in der durch die $\overline{Ur}$ erregten Leukocytose (s. Kapitel III, S. 78). Loewit[1]) fand ja auch nach $\overline{Ur}$ und harnsaurem Natron eine solche. Die $\overline{Ur}$ dagegen geht zum grössten Teil in Harnstoff über, ob daneben auch in Oxalsäure und Allantoïn, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Salkowski[2]) meint, dass das Allantoïn dabei als Zwischenstufe auftrete.

Aus den Versuchen Minkowskis[2]) scheint sich zu ergeben, dass darin ein Unterschied im Verhalten der Hunde dem Menschen gegenüber zu finden ist, dass beim Hunde „die Harnsäure zum grössten Teile gleich weiter zu Allantoïn oxydiert wird“, während sie beim Menschen ausgeschieden wird. Er macht daher darauf aufmerksam, dass bei Tierexperimenten auch dem Allantoïn nachgegangen werden muss. Das verfütterte Allantoïn erschien beim Hunde zum grössten Teile, beim Menschen aber kaum zu einem Fünftel im Harne wieder.

Mehr der Kuriosität halber will ich hier noch kurz erwähnen, dass Budzki[3]) die $\overline{Ur}$ als Nahrungsmittel bei Kaninchen mit positivem Erfolge angewandt haben will, was von Oertmann[3]) widerlegt ist.

Akrylsaures Natron (½—2 g) führte Horbaczewski[4]) ein, da er meinte, dass dieses, als der $\overline{Ur}$ (s. S. 9) nahestehend, eine Vermehrung derselben mache, konnte aber eine solche nicht finden.

---

[1]) Bei Goldscheider u. Jacob, Ztschr. f. klin. Med. 25. 446.

[2]) Ztschr. f. phys. Chemie 19. 508 u. Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41. 394 u. 398.

[3]) Fortschr. d. Med. 77. I. 1751.

[4]) Cbl. f. d. med. Wiss. 90. 420.

Dagegen sollen nach v. Knierim[1]) im Vogelorganismus Amidosäuren: Glykokoll, Leucin und Asparagin und $\overset{+}{Ur}$ eine Harnsäurevermehrung erzeugen, ebenso wie das Ammoniak nach v. Schröder[2]). Durch Glykokoll konnte Horbaczewski[3]) beim Menschen nur eine geringe $\overline{Ur}$-Vermehrung erzielen, da der grösste Teil in $\overset{+}{Ur}$ verwandelt wird. Ob dabei das Glykokoll direkt in $\overline{Ur}$ übergeht oder erst in Ammoniak zerfällt, konnte er nicht entscheiden. Hypoxanthin ging in v. Machs[4]) Versuchen bei einem normalen Huhn, aber auch bei einer entleberten Gans in $\overline{Ur}$ über. Jaffé[4]) hatte es bei einem Hunde dagegen ohne Resultat verfüttert; auch Baginsky und Salomon[4]) konnten nur konstatieren, dass es als solches im Harn nicht wieder erschien.

Dagegen ist es Minkowski (l. c. 405) gelungen, sowohl beim Hunde als auch beim Menschen mit Hypoxanthin eine Harnsäurevermehrung zu erzielen. Die Versuche mit Adenin ergaben ein negatives Resultat bezüglich der Harnsäurevermehrung, hatten aber ein anderes Resultat (s. S. 98).

Xanthin machte in den Versuchen Nenckis' und Siebers[5]) ebensowenig eine Harnsäurevermehrung wie das Guanin in Stadthagens und Kerners[6]) Experimenten, indessen sind die Versuche aus bestimmten Gründen nicht beweisend (s. S. 79).

Nukleïne und Nukleïnsäure. Bekanntlich wurde zuerst von Stadthagen[7]) das Nukleïn ohne Erfolg und die Nukleïnsäure von Gumlich[8]) verfüttert. Auch diese negativen Resultate erklären sich aus den Versuchsanordnungen (S. 80).

---

[1]) Fehlings Handwörterbuch 78. 581.

[2]) Bei v. Mach, Arch. f. Pharm. 24. 389.

[3]) Maly 87. 71.

[4]) Bei v. Mach, Arch. f. Pharm. 24. 389.

[5]) Bei Bondzynski, Arch. f. Pharm. 36. 136.

[6]) Bei Bondzynski, Arch. f. Pharm. 36. 186.

[7]) Virch. Arch. 109. 420.

[8]) Du Bois, Arch. II. 91. 547.

Wie diese Versuche so lange als Beweismaterial gegen die Theorie der Entstehung der Ur aus den Nukleïnen angeführt werden konnten, ist mir nicht klar. Alle späteren Untersucher hatten denn auch andere Resultate; zuerst erhielt Horbaczewski[1]) nach 10 g Nukleïn eine deutliche Harnsäuresteigerung und nach ihm Richter[2]), Kühnau[3]) u. a. Nur Mayer[4]) fand in zwei Versuchen nach 2 g Nukleïn (in Form der Horbaczewskischen Pastillen) wiederum ein negatives Resultat; in dem ersten Fall fehlen Phosphorsäurebestimmungen, es lässt sich also nicht sagen, ob das Nukleïn resorbiert ist, im zweiten Fall ist es allerdings resorbiert worden, wie die Phosphorsäurebestimmungen zeigen, aber der Hauptfehler des ganzen Versuches liegt in der Methode von Hopkins, die er anwandte, die zu wissenschaftlichen Untersuchungen nicht zu gebrauchen ist (cf. oben S. 22). Man darf heute wohl als absolut sicher annehmen, dass Nukleïn bei den meisten Menschen eine Harnsäurevermehrung macht, ebenso wie die nukleïnhaltigen Organe. Wo dieselbe nicht eintritt, wird man entweder in individuellen Verhältnissen der Versuchsperson, in der Versuchsanordnung oder der Bestimmungsmethode Fehler zu suchen haben. Die Wirkung der nukleïnhaltigen Nahrung dauert immer einige Tage an, und es braucht daher ein Mensch nicht täglich solche Nahrung, sondern genügt, dass er es in kurzen Zwischenräumen thut, um immer hohe Ur-Werte zu haben, wie Camerer[6]) mit Recht bemerkt.

Ich wende mich nun zu einer Reihe von Mitteln, welche in der Absicht gegeben wurden, die Harnsäure im Körper

---

[1]) Sep.-Abdr. Wien 91. 12.

[2]) Ztschr. f. klin. Med. 27. 290.

[3]) Ztschr. f. klin. Med. 28. 560.

[4]) D. med. W. 96. 186.

[5]) S. Minkowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 41. 384 ff. Die in der Nukleïnsäure enthaltene Puringruppe lieferte ihm nur in organischer Verbindung mit dem Nukleïnsäurerest eine Ur- resp. Allantoïnvermehrung, nicht aber die einzelnen Spaltungsprodukte der Nukleïnsäure.

[6]) Ztschr. f. Biologie 33. 139.

zu lösen, resp. ihre Löslichkeit zu erhöhen. Von alters her nehmen auch heute noch als am meisten gebraucht und empfohlen die

Alkalien den ersten Platz ein. Die Resultate der Untersuchungen über die Wirkung der Alkalien auf die Harnsäureausscheidung lassen aber auch heute noch keinen bindenden Schluss zu, es liegen für dieselbe leider zu wenig eindeutige Versuche vor. Fast könnte es scheinen, als wenn ungelöste Alkalien keinen oder einen vermindernden, dagegen in Lösung gebracht einen vermehrenden Einfluss hätten, damit stimmen die Versuche Herrmanns[1]), der bei 10 g apfelsauren und gährungsmilchsauren Salzen und Seignettesalz keinen Einfluss konstatieren konnte, und Salkowskis[2]), der beim Genuss von 145 g essigsaurem Natron in 9 Tagen eine Verminderung beim Menschen fand von 0,822 auf 0,692. Desgleichen sprechen Strauss'[3]) Versuche für diese Auffassung, der eine Einwirkung von kohlensaurem Kalk durch die Ur-Ausscheidung nicht beobachtete. Die von Spilker[2]) gefundene Harnsäuresteigerung bei dem Hunde erklärt sich durch eine Hyperplasie der Lymphapparate[4]).

Der Versuch Umbers[5]) mit 25 g Na. bic. an einem Tage, dazu in einer Fütterungsperiode mit Kalbsthymus gegeben, ist hier nicht zu verwerten. Die Versuche Haigs[6]) sind vollends belanglos, wie ich später noch zu erörtern haben werde; gerade Haig aber legt enormen Wert auf die vermehrte Harnsäureausscheidung als der wichtigsten Stütze seiner Theorie.

Mit der obigen Annahme stimmt ferner sehr gut der Versuch Laquers[7]), dessen Resultat ich wörtlich anführen möchte: „Darreichung grösserer Mengen Alkalien in Lösungen von 1—2 l hat dieselbe Menge — von Harnsäure — als

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 43. 282.
[2]) Virch. Arch. 117. 570.
[3]) Ztschr. f. klin. Med. 31. 493.
[4]) Horbaczewski, Sep.-Abdr. 50.
[5]) l. c. bei Klemperer.
[6]) l. c.
[7]) l. c. 381.

blosses Leitungswasser, hat also keinerlei spezifische Wirkung; der Wert ihrer Verordnung beruht auf der Flüssigkeitsmenge und anderen Faktoren, nicht auf ihrem Gehalte an Salzen." Und endlich stimmt damit noch das Resultat einer Versuchsreihe, die wir über das Wasser der Kaiser Friedrichsquelle[1]) angestellt haben, in der uns das alkalische Wasser mehr $\overline{Ur}$ lieferte als das einfache Alkali. Sollte sich diese Thatsache weiterhin bestätigen, dann erscheinen die Resultate der zahlreichen Untersuchungen über die verschiedensten Mineralwasser in einem ganz anderen Lichte, und ihr Wert liegt nicht mehr in der Wirkung der Alkalien, sondern der anderer Faktoren, die Laquer (S. 365) aufzählt. Richtig bemerkt auch dazu Dapper[2]), man könne aus dem Einfluss der Wasser vorläufig noch keinen Schluss ziehen, denn der eine Autor rühmte ein Mittel, welches die $\overline{Ur}$ herabsetze, und der andere ein solches, welches die $\overline{Ur}$-Ausscheidung erhöhe.

Um wenigstens ein paar Untersuchungen über Mineralwasser anzuführen, nenne ich die von Clar[3]), der anfangs beim Gebrauch des Gleichenberger Wassers ein Ansteigen, dann ein Absinken zur Norm beobachtete. Leber[4]) fand beim Gebrauch von Karlsbader Mühlbrunnen eine geringe Mehrausscheidung; Dapper konstatierte dagegen keinen oder nur einen geringen erhöhenden Einfluss, ebenso auch Ludwig[5]). Desgleichen vermisste Leva[6]) bei Tarasper Wasser einen wesentlichen Einfluss, zum Teil blieb die $\overline{Ur}$ unter ihrem normalen Wert. Wir fanden beim Gebrauch von Kaiser Friedrichsquelle und Fachinger eine geringe Vermehrung der $\overline{Ur}$. Aeltere Arbeiten resp. mit schlechteren Methoden angestellte Untersuchungen siehe bei Schultze[7]).

Dann wären noch zwei Versuche zu erwähnen, der von Axenfeld[8]), welcher unter dem Gebrauch von weinsaurem

---

[1]) Ztschr. f. diät. u. phys. Ther. 98. Bd. II. H. II.
[2]) Ztschr. f. klin. Med. 30. 395.
[3]) Cbl. f. d. med. Wiss. 88. 466.
[4]) Berl. klin. W. 97. 44.
[5]) Cbl. f. inn. Med. 96. 1153.
[6]) Berl. klin. W. 94. 291.
[7]) Pflügers Arch. 45. 401.
[8]) Maly 88. 122.

Ammon eine Vermehrung der $\overline{\text{Ur}}$ fand, und der von Rosenfeld[1]), der durch 2 g kohlensaures Ammon eine Verminderung erzielte.

Nach Gorsky[2]) (Methode?) hat gegenüber den angeführten ähnlich wirkenden Mitteln das Lithion carbonicum einen deutlichen vermehrenden Einfluss auf die Harnsäureausscheidung.

Von Lösungsmitteln wurde ferner von Rosenfeld zunächst der Harnstoff in seiner Wirkung auf die $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung studiert; er fand eine Herabsetzung derselben. Dr. Waldvogel und ich[3]) beobachteten in unserem Versuch mit Harnstoff keinen Einfluss auf die $\overline{\text{Ur}}$-Menge.

In seiner kürzlich erschienenen Arbeit führt Minkowski[4]) die von ihm gefundenen Thatsachen, dass Harnstoff, fleischmilchsaures Ammon und Allantoïn keine $\overline{\text{Ur}}$-Vermehrung machen, gegen eine synthetische Harnsäurebildung bei den Säugetieren an.

Eine Verminderung der $\overline{\text{Ur}}$ sah Rosenfeld[1]) ferner beim Gebrauch von Urotropin. Wir haben in einem Fall von chronischem deformierenden Gelenkrheumatismus keinen Einfluss auf die Ausscheidung beobachtet.

Das Piperazin machte in einzelnen Fällen Vogels[5]) eine geringe Steigerung der $\overline{\text{Ur}}$, in anderen Fällen aber nicht; Levison[6]) und Schilling-Neubauer[7]) konnten keinen wesentlichen Einfluss auf die $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung finden.

Ueber das Lysidin liegen exakte Untersuchungen zur Zeit nicht vor, Klemperer und Zeisig[8]) haben zwar $\overline{\text{Ur}}$-Bestimmungen gemacht, doch nicht in der Absicht, gerade

---

[1]) l. c. 319. Cbl. f. inn. Med. 96. 42.
[2]) Cbl. f. d. med. Wiss. 90. 27.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42. 69.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41. 382.
[5]) Ztschr. f. klin. Med. 24. 527.
[6]) Cbl. f. inn. Med. 94. 392.
[7]) Berl. klin. W. 91. 1214.
[8]) l. c. bei Klemperer 15

diese Wirkung zu studieren, daher ist auch nur ein Versuch dabei, der zu verwenden ist. Derselbe ergiebt, dass das Lysidin auf die $\overline{\mathrm{Ur}}$-Ausscheidung keinen Einfluss hat.

Anzureihen sind hier noch zwei Mittel, die bei Gicht mit mehr oder weniger gutem Erfolg angewandt sind, das Colchicin und das Natrium salicylicum.

Merkwürdig ist dabei, dass beide Mittel die Harnsäurebildung vermehren, also die Materia peccans der Gicht verstärken. Wie man den Widerspruch zwischen diesen beiden entgegengesetzten Wirkungen lösen kann, ist zur Zeit nicht zu sagen. Freilich liegt für das Colchicin nur die Untersuchung von Mairet und Combemale[1]) vor, wo nach 5 mgr C. eine $\overline{\mathrm{Ur}}$-Vermehrung eintrat. Aber die Untersuchungen über die Wirkung der Salicylpräparate sind so zahlreich[2]) und ergeben fast alle das gleiche Resultat: die Harnsäureausscheidung steigt entweder an demselben oder am nächsten Tage, hält sich einige Tage auf derselben Höhe, sinkt dann aber, wenn nicht höhere Dosen gegeben werden, allmählich zur Norm oder unter dieselbe hinab. Haig[3]) hat zwar für die Wirkung der Salicylsäure eine Erklärung gegeben, danach löst sie im Körper abgelagerte $\overline{\mathrm{Ur}}$; das Unzutreffende dieser Annahme haben wir a. a. O.[4]) auseinandergesetzt und die Bohlandschen[5]) Resultate bestätigt und erweitert, dass nämlich diese vermehrte Ausscheidung auf einer gesteigerten Bildung beruht.

Hier ist auch noch kurz das Resultat einer Versuchsreihe von Leber[6]) über die Wirkung der Citronenkur mitzuteilen, die ja unter Laien wenigstens viel Anhänger gefungen hat. Bei einem Kranken mit chronischem Gelenk-

---

[1]) Maly 87. 63.

[2]) Z. B. Kumagawa, Virch. Arch. 113. 134 und Tanszk u. Vas, Maly 92. 438.

[3]) l. c. 40.

[4]) D. Arch. f. klin. Med. 62. 242.

[5]) Cbl. f. inn. Med. 96. 70.

[6]) Berl. klin. W. 97. 44.

rheumatismus trat eine Steigerung der Harnsäureausfuhr ein, bei einem Gichtiker dagegen war ein Einfluss auf die an sich niedrigen $\overline{\text{Ur}}$-Werte nicht zu bemerken [1].

Die Harnsäureausscheidung bei Sauerstoffinhalationen hat Honigmann [2] untersucht, indes ist er nicht imstande, aus seinen Versuchen einen Schluss zu ziehen, in einem Fall fand sich am Anfang und am Ende der O-Einatmung eine Steigerung der $\overline{\text{Ur}}$. Cazeneuve [3] konnte bei Sperbern weder durch erhöhte noch durch verminderte O-Zufuhr eine Aenderung in der $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung herbeiführen. Auch Krafft [4] sah keinen Einfluss bei täglichen Inhalationen von 35 l O auf die $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung.

Von Organpräparaten liegen zur Zeit Untersuchungen über Thyreoideatabletten vor, daneben solche über Thyreoidin und Thyrojodin.

Israi, Vas und Gara [5] fanden eine Steigerung der Harnsäure durch die Thyreoidea bei Kropfkranken besonders in den ersten Tagen. Dagegen konnten weder David [6], Mayer [7] noch Czemetschka [7] durch 4, 20 und selbst 50 Thyreoidintabletten, noch durch 20 Thyrojodintabletten einen Einfluss auf die Harnsäureausscheidung ausüben. Ebensowenig fanden wir in je einem Falle von Basedow und Adipositas eine $\overline{\text{Ur}}$-Steigerung nach Thyreoideatabletten [8].

---

[1]) Weiss fand in seinen kurzen — und daher nicht sehr beweisenden — Versuchsreihen eine Verminderung der $\overline{\text{Ur}}$ durch Genuss von Kirschen, Erdbeeren und Weintrauben, während Kal. bitart., Acid. tannic., Zucker, Glycerin und Acid. lact. ohne Einfluss waren (Ztschr. f. phys. Chem. 25. 393).

[2]) Ztschr. f. klin. Med. 19. 292.

[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 82. 258.

[4]) Maly 90. 323.

[5]) D. med. W. 96. Nr. 28.

[6]) Cbl. f. inn. Med. 97. 565.

[7]) D. med. W. 96. 186.

[8]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42. 69.

Das von Pöhl[1]) dargestellte Spermin soll nach seinen Versuchen die Harnsäureausscheidung herabsetzen, da das Spermin die Oxydationsfähigkeit des Körpers hebt, wodurch wiederum mehr $\overline{\text{Ur}}$ zu $\overset{+}{\text{Ur}}$ oyxdiert würde. Die Fälle Richters[2]) ergaben ein wechselndes Resultat: im 1. Fall (Leukämie) trat eine Verminderung ein, der am 4. Tage aber eine Steigerung folgte bis zum 2. Tage der Nachperiode. Im 2. Fall (schwere Anämie) war kein wesentlicher Einfluss vorhanden, und im 3. Fall (Lues hepatis) eine Steigerung. Krüger und Jacob[3]) fanden stets eine $\overline{\text{Ur}}$-Vermehrung. Nach Zagari und Pace[4]) bedingt das Spermin im Gegensatz zu Pöhls und Richters Versuchen keine Leukocytose, wohl aber eine $\overline{\text{Ur}}$-Vermehrung. Die Versuchsresultate dieser beiden Autoren weichen übrigens von denen anderer sehr ab, die Gründe dafür kann ich leider nicht angeben, da mir die Originalarbeit nicht zugänglich ist: ich kann diese Arbeit daher nicht besonders berücksichtigen.

Moitessier[5]) studierte bei seinen Versuchen über den Einfluss der Muskelarbeit auf die Harnsäureausscheidung zugleich den der Kolanuss, deren anregende Wirkung auf die Leistungsfähigkeit der Muskeln hinreichend bekannt ist. Eine Wirkung derselben auf die $\overline{\text{Ur}}$ war aber nicht vorhanden.

Ich erwähne dies, da es gegen die Theorie Haigs spricht; nach derselben müsste man doch eine Wirkung voraussetzen, da die Kolanuss die durch die $\overline{\text{Ur}}$ angeblich bedingte Ermüdung aufhält.

Ferner ist noch eine Reihe von Antifebrilia untersucht worden, besonders unter Bohlands Leitung.

Chinin war schon früher als ein Mittel bekannt, das die $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung herabsetzt. Es ist dann von Horbaczewski[6]) und später von Stroux[7]) u. a. zugleich bezüglich

---

[1]) Ztschr. f. klin. Med. 26. 170.

[2]) Ebenda 27. 290.

[3]) Du Bois, Arch. 94. 374.

[4]) Cbl. f. inn. Med. 98. 816.

[5]) Maly 91. 182.

[6]) Sep.-Abdr. 24 ff.

[7]) Dissert. Bonn 96. S. a. Weiss, Ztschr. f. phys. Chemie 25. 393.

der Wirkung auf die Leukocyten studiert. Sicher ist, dass das Chinin eine Harnsäureverminderung macht, indessen tritt dieselbe nicht immer so prompt ein wie in den Horbaczewskischen Versuchen, wie die von Richter und von Noorden und Zuntz[1]) gegebenen Zahlen zeigen. Ebenso tritt, was ich hier gleich erwähnen will, in keinem Versuch der Zusammenhang zwischen der Ūr-Ausscheidung und der Leukocytenzahl wieder so zu Tage, wie in den Horbaczewskischen Tabellen, so dass sich Richter sogar veranlasst sah, keinen Zusammenhang zwischen Leukocytose und Ūr-Bildung anzunehmen (s. auch bei Zagari und Pace l. c.).

Antipyrin hat bis jetzt ebenfalls noch keine eindeutigen Versuchsresultate geliefert. Wenn ich die älteren Versuche[2]) ausschliesse und nur die von Horbaczewski und Stroux heranziehe, so fand Horbaczewski eine Verminderung der Ūr und gleichwohl eine Vermehrung der Leukocyten, Stroux dagegen eine Vermehrung der Ūr und eine Verminderung der Leukocyten. Nach Tanszk und Vas[3]) erleidet die Ūr-Ausscheidung durch Antipyrin nur bei fieberhaften Kranken eine Steigerung, nicht bei gesunden. Diese Versuche bedürfen entschieden der Wiederholung, die Differenz scheint mir durch die verschiedenen Versuchsbedingungen zu stande zu kommen.

Antifebrin macht nach Chittenden[4]) bei Dosen von 0,4—2,6 und nach Horbaczewski bei Dosen von 0,5 eine Verminderung der Ūr. Kumagavas[5]) Versuch ist nicht massgebend, da er an Hunden angestellt, und zwar mit grossen Dosen. Horbaczewski fand trotz der Ūr-Verminderung eine Leukocytose.

---

[1]) Du Bois, Arch. 91. 203.

[2]) Zu den bei Horbaczewski aufgezählten gehört auch noch Robin (Maly 88. 267), der eine Vermehrung fand. Vergl. dazu auch

[3]) Tanszky u. Vas, Maly 92. 438.

[4]) Ztschr. f. Biologie 25. 496.

[5]) Virch. Arch. 113. 192.

Phenacetin macht nach Stroux eine Vermehrung der Ūr und Leukocyten.

Von den Antihidroticis macht nach Stroux die Kampfersäure keine Aenderung in der Ūr-Ausscheidung, wohl aber eine Verminderung der Leukocyten. Atropin giebt nach Horbaczewski und Stroux eine Herabsetzung der Ūr und Leukocyten. Nach den Untersuchungen von Edelstein und Weidner[1]) erregen die Antihidrotica eine Hypoleukocytose und die Hydrotica eine Hyperleukocytose. Dem entspricht auch bei Horbaczewski und Kühnau[2]) eine Steigerung der Ūr und Leukocyten durch Pilocarpin.

Und endlich hat Levison[3]) den Einfluss der Acidum tannicum, des Secale cornutum und Tannigen studiert, die alle drei die Ūr und die Leukocyten vermindern.

Zum Schluss sei noch kurz erwähnt, dass Kalium jodatum[4]) eine Ūr-Vermehrung und Thallin[5]) eine Verminderung machen soll; aber es fehlten mir Angaben über die bei den Untersuchungen gebrauchten Methoden.

c) Unter pathologischen Verhältnissen.

Ich will in diesem Abschnitt nicht nur die Erkrankungen, welche Ūr-Vermehrung oder -Verminderung machen, einfach aufzählen, sondern gleichzeitig, um eine Wiederholung zu vermeiden, angeben, wo Leukocytenzählungen gemacht sind. Ausgeschlossen habe ich hier die Zustände, welche man als uratische Diathese bezeichnet, dieselben werden später gemeinsam behandelt werden. Ich halte mich bei der Aufzählung an die gebräuchliche Einteilung der Krankheiten und beginne mit den

Akuten fieberhaften Krankheiten. Wenn es auch im allgemeinen richtig ist, dass die fieberhaften Krankheiten mit einer Ūr-Steigerung verlaufen, so trifft das doch nicht immer zu.

---

1) Diss. Bonn 96/97.
2) Ztschr. f. klin. Med. 32. 482.
3) Diss. Bonn 97.
4) Schmidts Jahrb. 236. 77.
5) Robin, Maly 90. 347.

Carios[1]) Untersuchungen, die eine Ūr-Steigerung im Fieber ergaben, sind leider mit schlechter Methode angestellt.

Eine solche Ausnahme bildet der Typhus abdominalis wenigstens in vielen Fällen. Zum Beispiel Kühnau und Weiss[2]) führen solche an, bei Richter[3]) sind die angeführten Zahlen zwar hoch aber doch nicht gerade über die Norm gehend. In den Fällen von Kühnau und Weiss stimmen die Leukocytenzahlen zu der Ūr-Menge, bei Richter aber nicht gut. Curschmann[4]) dagegen nimmt an, dass die Ūr im Fieberstadium fast ausnahmslos zum Teil recht beträchtlich vermehrt sei, dass sie mit Beginn der Rekonvalescenzzeit fiele, um sich später wieder zur Norm zu erheben. Das entspräche nicht den Befunden einer Hypoleukocytose, wie sie Tumas[5]), Rieder[6]) und Biegánski[7]) in den verschiedenen Stadien des Typhus erhoben haben.

Dagegen finden sich hohe Harnsäurezahlen bei der mit starker Leukocytose einhergehenden Pneumonie z. B. bei v. Noorden[8]), Kühnau[9]) u. a.

v. Jaksch[10]) und Baftalowskij[11]) fanden ja auch das Blut im fieberhaften Stadium der Pneumonie reich an Ūr.

Auch bei akutem Gelenkrheumatismus kommen grosse Harnsäuremengen zur Ausscheidung, wie Coignard[12]) (mit älterer Methode) nachwies, was wir[13]) aber nicht bestätigen konnten.

---

[1]) Preisarbeit. Göttingen 1888.
[2]) Ztschr. f. klin. Med. 32. 482.
[3]) Ztschr. f. klin. Med. 31. 319.
[4]) Nothnagels Handb. III. 1. T. 173.
[5]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 41. 343.
[6]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 51. 625.
[7]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 53. 448.
[8]) Lehrb. 211.
[9]) Ztschr. f. klin. Med. 28. 560.
[10]) S. o. S. 28.
[11]) Bei Richter, Ztschr. f. klin. Med. 27. 290.
[12]) Maly 80. 245.
[13]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 62.

Es ist wohl überflüssig zu bemerken, dass das Auftreten eines Sedimentum lateritium oder krystallinischer Harnsäure (von Mygge[1]) besonders bei akutem Gelenkrheumatismus beobachtet) an sich noch keine $\overline{Ur}$-Vermehrung beweist.

Das Fieber als solches macht, wie man jetzt annehmen darf, die vermehrte $\overline{Ur}$-Ausscheidung nicht, es spielen dabei die Leukocytosen, die infolge der verschiedenen Toxine verschieden gross sein werden, und der Gewebszerfall, nicht zum wenigsten aber auch die verschiedene Ernährung eine Hauptrolle (S. 85).

Dass Fieber nicht immer eine $\overline{Ur}$-Vermehrung machen muss, lehren auch die Fälle von Phthise, die zum Teil mit hohem Fieber verlaufen, und wo doch keine Spur einer $\overline{Ur}$-Vermehrung vorhanden ist. Solche Fälle führen z. B. Noorden (l. c.) und Richter (l. c.) auf. Ueberall da aber, wo ein stärkerer Gewebszerfall resp. stärkere Leukocytose bei der Phthise statthat, wird auch eine Vermehrung der Harnsäure eintreten, z. B. in einem anderen Fall Richters.

In Fällen von Sepsis fanden Kühnau und Richter hohe Harnsäurezahlen, aber auch hohe Leukocytenzahlen.

Während von Limbeck[2]) bei Febris intermittens tertiana zur Fieberzeit eine Steigerung der $\overline{Ur}$ konstatierte, sah Picci[3]) im Fieberanfall keine Steigerung derselben, aber auch keine Leukocytose. Kühnau[4]) hinwieder fand einen Wechsel der Leukocyten und eine Steigerung der $\overline{Ur}$ während des Fieberanfalles.

Von den Erkrankungen des Blutes resp. der blutbereitenden Organe ist von jeher der Leukämie die grösste Aufmerksamkeit geschenkt worden, und es muss heute als feststehend betrachtet werden, dass sie fast ausnahmslos mit einer Harnsäurevermehrung einhergeht. Für die wenigen Fälle, bei denen, wie in dem Weintrauds, die Harnsäure

---

[1]) Maly 86. 469.
[2]) Maly 94. 585.
[3]) Maly 96. 775.
[4]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 58. 344.

nicht vermehrt war, dürfte sich vielleicht ein ähnlicher Grund finden lassen, wie ihn Weintraud[1]) angab, dass nämlich ein Teil der $\overline{Ur}$ durch die Fäces verloren ging.

Die Pseudoleukämie bewirkt entsprechend dem Fehlen der Vermehrung der Leukocyten auch keine Harnsäuresteigerung, wie Eichhorst[2]) und Kühnau gezeigt haben. Dagegen fand Richter (l. c.) in einem Fall von multipler Sarkomatose mit Leukocytose wiederum hohe Harnsäurezahlen.

Bei den verschiedenen Formen von Anämie sind die Befunde sehr wechselnd, im allgemeinen besteht dabei eine Neigung zu kleinen $\overline{Ur}$-Werten zuweilen trotz einer vorhandenen Leukocytose, z. B. bei Richter (l. c.), ebenso fanden Kolisch und Stejskal[3]) in einem Fall von „Blutphthise" auffallend niedrige Harnsäurewerte von 0,078—0,094 trotz der bestehenden Leukocytose. Niedrige Harnsäurezahlen nennt auch Brandenburg[4]) in seinem Falle von Anämia gravis. (S. auch v. Noorden[5]), Honigmann[6]), Taylor[7]) und Loewy[8]).

In einem Falle von Skorbut fand Jaksch[9]) auf der Höhe der Erkrankung eine Vermehrung der $\overline{Ur}$, die mit dem Schwinden der Krankheit abnahm.

Von Organerkrankungen hat sich die Untersuchung oft auf die der Leber gelenkt, da man dieselbe als Bildungsstätte der $\overline{Ur}$ ansah und folgerichtig bei Erkrankungen derselben eine Aenderung in der Harnsäureausscheidung erwartete. Die Ergebnisse aber sind dieser Auffassung nicht gerade günstig.

---

[1]) Cbl. f. inn. Med. 95. 435.
[2]) Ztschr. f. klin. Med. 27. 456 bei Kolisch.
[3] Ztschr. f. klin. Med. 27. 456.
[4]) Berl. klin. W. 96. 137.
[5]) Lehrb. 336 u. 349.
[6]) Ztschr. f. klin. Med. 24. 527.
[7]) Cbl. f. inn. Med. 97. 873.
[8]) Maly 96. 772.
[9]) Cbl. f. inn. Med. 96. 188.

Baftalowskij [1]) fand im Anfangsstadium der Lebercirrhose eine Vermehrung 1,1—1,2 p. d., dagegen im atrophischen Stadium 0,5 p. d. In Fawickis [2]) Fällen zeigten sich auch in späteren Stadien hohe $\overline{Ur}$-Zahlen (0,5—2,0); die Zahlen schwankten sehr. Auch Münzer [3]) fand bei einer hypertrophischen Lebercirrhose keine kleinen Zahlen. Und Richter [4]) ebenso wie v. Noorden (l. c. 297) beobachteten bei einer akuten gelben Leberatrophie hohe $\overline{Ur}$-Werte. Röhmann [5]) bestimmte die $\overline{Ur}$-plus den Xanthinkörper und fand beide vermehrt. Bei Leberkrebs sah Horbaczewski [6]) ziemlich hohe Harnsäurezahlen, 0,9—1,5. Pott [7]) bediente sich leider in seinem mit Mamacarcinom komplizierten Falle von Leberkrebs der ungenauen Fokkerschen Methode, er fand dabei, abgesehen von einer nach seiner Meinung durch bessere Ernährung bedingten vorübergehenden Steigerung, keine von der Norm abweichende Zahlen.

Die $\overline{Ur}$-Mengen, welche man bis jetzt bei Carcinomen auch anderer Organe gefunden hat, sind schwankend. Während Töpfer [8]) in seinen Fällen ebenso wie Horbaczewski und v. Noorden hohe $\overline{Ur}$-Werte beobachtete, sind die Zahlen, welche Richter und Brandenburg [9]) anführen, gering. Leider fehlen in den Fällen von Töpfer, Horbaczewski und Brandenburg Angaben für die Leukocyten. Jedenfalls lehren die Mitteilungen von Brandenburg, dass es wesentlich auf das Stadium des Carcinoms ankommt; wenn die Nahrungsaufnahme gering, die Kachexie schon vorgeschritten ist, wird die $\overline{Ur}$-Bildung abnehmen. Ich glaube aber, dass

---

[1]) Bei Horbaczewski, Sep.-Abdr. 38; siehe auch v. Noorden, Lehrbuch 288.

[2]) Maly 88. 289.

[3]) Arch. f. Pharm. 33. 190.

[4]) Berl. klin. W. 96. 453.

[5]) Berl. klin. W. 88. 883.

[6]) Horbaczewski, Sep.-Abdr. 38; siehe auch v. Noorden, Lehrb. 288.

[7]) Pflügers Arch. 46. 509.

[8]) Wien. klin. W. 92. 49.

[9]) Berl. klin. W. 96. 137.

ausser der Leukocytose der Gewebszerfall zu der Ūr-Vermehrung beiträgt, was Horbaczewski zwar für fraglich hält; wenn man dies annimmt, dann fügt sich auch der Fall Carios[1]) ein mit seinen hohen Zahlen bei Oesophaguscarcinom, wo Leukocytose gewöhnlich nicht gefunden wird.

(Cario arbeitete nach Fokker-Salkowski!)

Sehr viel ist über die Harnsäureausscheidung bei Nephritis diskutiert worden. Die älteren Autoren wie Bartels[2]) konnten im Harn von Nephritikern keine Ūr nachweisen, die neueren dagegen fanden mit Hilfe einer besseren Methode keinen Unterschied zwischen den Harnsäuremengen Gesunder und Nephritiker, z. B. Stadthagen[3]), Fodor[4]), Zuelzer[5]), Ackeren[6]) u. a. Ja der Nephritiker ist sogar im stande, noch grössere Ūr-Mengen auszuscheiden, wie das Rommel[7]) und Weintraud[8]) durch Darreichung von Thymus zeigten.

Bei Herzkrankheiten fanden Friedrichsen und Voges[9]) niedrige Werte, Husche[9]) in einzelnen Fällen zwar auch niedrige, in anderen aber relativ hohe Zahlen. Husche macht auf die starken Schwankungen aufmerksam, wie sie ähnlich auch bei Nephritis beobachtet sind; an Tagen geringer Diurese ist auch die Ūr gering, sie steigt dann aber mit der Diurese in den nächsten Tagen, es wird sich hier wohl um eine vorübergehende Retention der Ūr handeln (s. S. 70) vergl. dazu Petren[10]).

Dauernde oder vorübergehende Darmstörungen sollen nach Herter[11]) eine Ūr-Vermehrung machen. Und auf diese

---

[1]) Göttinger Preisschrift 88.
[2]) Nierenkrankh. II. Aufl. 77. 407.
[3]) Virch. Arch. 109. 390.
[4]) Cbl. f. inn. Med. 95. 865.
[5]) Berl. klin. W. 96. Nr. 4.
[6]) Charité-Annalen XVII. 207.
[7]) Bei Klemperer, Gicht.
[8]) Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 96. 191.
[9]) Ztschr. f. klin. Med. 26. 161.
[10]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 41. 271.
[11]) Cbl. f. inn. Med. 94. 216.

Harnsäurevermehrung als direkte Ursache führt er eine Reihe nervöser Störungen, wie Epilepsie etc. zurück (S. 109).

In 4 Fällen von Chorea fanden Herter und Smith[1]) eine Zunahme der $\overline{\text{Ur}}$, anscheinend parallel der Schwere und dem Verlaufe des Falles. In einem von uns untersuchten Falle von Chorea[2]) konnten wir diese Zunahme nicht konstatieren. Desgleichen beobachteten Herter und Smith bei Epilepsie eine Zunahme, und zwar regelmässig nach dem Anfall, und Kraïnski[3]) bemerkte ausser der Steigerung nach dem Anfall regelmässig ein oder mehrere Tage vor demselben einen Abfall der Harnsäure. Auch Fergusson[4]) glaubt, dass zwischen der Menge der $\overline{\text{Ur}}$ und der Anzahl und Heftigkeit der epileptischen Anfälle ein Zusammenhang bestände. Bei einem 8jährigen Mädchen mit Epilepsie schwankte bei den Bestimmungen die Menge zwischen 0,3965—0,5187; es handelt sich also um hohe Zahlen[5]).

In 9 (von 10) Fällen von Neurasthenie fanden Herter und Smith die Harnsäure gleichfalls vermehrt. Bei der Migräne soll die $\overline{\text{Ur}}$ unmittelbar nach dem Anfall mächtig gesteigert sein.

Von den Konstitutionskrankheiten ist abgesehen von der Gicht dem Diabetes viel Aufmerksamkeit geschenkt worden. Naunyn[6]) giebt in seiner Abhandlung über den Diabetes melitus folgendes an: Früher wurde behauptet, der Diabetiker scheide weniger oder keine $\overline{\text{Ur}}$ aus. Naunyn und Riess zeigten, dass diese Angabe unrichtig war, und neuere Untersucher, wie Startz[7]), Bischofswerder[8]), Blumenthal[9])

---

[1]) Cbl. f. inn. Med. 92. 997.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42. 69.

[3]) Maly 96. 770.

[4]) Schmidts Jahrb. 239. 134.

[5]) K. Tano, Dissert. Göttingen 99.

[6]) Nothnagels Handb. VII. Bd. VI. T. 174.

[7]) Dissert. Freiburg 91.

[8]) Dissert. Berlin 96.

[9]) Bei Klemperer, Gicht.

und Jacoby[1]) berichten über Diabetesfälle mit hohen $\overline{\mathrm{Ur}}$-Werten. Strauss[2]) fand bei einer Dame mit Nephrolithiasis und leichten Diabetes 0,735—1,320, dagegen bei einem Herrn mit Nephrolithiasis, Gicht und Diabetes nur 0,616—0,715. Wir[3]) fanden bei einem ca. 50jährigen Herrn mit schweren Diabetes und Gicht nach Amputation eines Beines 0,354—1,099 g $\overline{\mathrm{Ur}}$ und in einem Falle von Diabetes mit Basedow bei einer Frau 0,546—0,688 g; in beiden Beobachtungen fällt die stärkste Zuckerausscheidung mit der grössten $\overline{\mathrm{Ur}}$-Menge zusammen. Naunyn meint, die Steigerung der $\overline{\mathrm{Ur}}$ sei meist unbedeutend und beruhe auf reichlicher Fleischnahrung, wie das schon Bouchardat angenommen habe. Bouchardat beschreibt übrigens einen „Petit diabète avec excès d'acide urique" bei dem er oft über 3 g $\overline{\mathrm{Ur}}$ p. d. gefunden habe. Ebstein[4]) erwähnt ebenfalls noch einen Diabetes alternans. Es sind dies Diabetesfälle, die mit einer vermehrten Harnsäureausscheidung beginnen oder solche, bei denen vermehrte $\overline{\mathrm{Ur}}$-Ausscheidung mit Glykosurie abwechselt.

Bei einem Fall von Fettleibigkeit fand Dapper[5]) 0,9—1,1 g $\overline{\mathrm{Ur}}$, die $\overline{\mathrm{Ur}}$ stieg unter dem Gebrauch von Kissinger Bitterwasser auf 1,0—1,3. v. Noorden[6]) erwähnt 2 Fälle von Fettleibigkeit mittleren Grades, die keine $\overline{\mathrm{Ur}}$-Vermehrung zeigten: das sind die einzigen Zahlen, die ich habe finden können, sie bilden keinen absoluten Beleg dafür, „dass die $\overline{\mathrm{Ur}}$ bei der Fettleibigkeit in vermehrter Menge abgeschieden werde"; wenn schon die Zahlen etwas hoch sind, so sind sie doch noch normal.

Dapper führt ferner bei einem Fall von chronischem Alkoholismus mit chronischem Magenkatarrh folgende Zahlen an: 0,41—0,54; etwas höhere Zahlen fand Strauss (l. c.)

---

[1]) Ztschr. f. klin. Med. 32. 557.
[2]) Ztschr. f. klin. Med. 31. 319.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42. 69.
[4]) Die Zuckerharnruhr. Wiesbaden 1887. 166.
[5]) Ztschr. f. klin. Med. 30. 396.
[6]) Lehrb. 453.

bei seinem Kranken, der auch an Lebervergrösserung litt, 0,576—0,993.

In einem Falle von Phosphorvergiftung fand Badt[1]) hohe Ūr-Werte, 1,00—1,82 p. d., ebenso Münzer[2]) eine mässige Steigerung, indessen „hatte er dabei das Gefühl, als hätte Horbaczewski mehr erwartet, die Ūr-Vermehrung würde erst gegen Ende eintreten, anfangs seien die Kerne — der Leberzellen — noch gut färbbar."

Münzer und Palma[3]) beobachteten in 3 Fällen von Kohlendunstvergiftung auch bei leichteren Graden zum mindesten hoch normale Werte, möglicherweise bewirkt nach ihrer Ansicht das Kohlenoxyd regelmässig eine wesentliche Steigerung der Ūr-Bildung und -Ausscheidung.

Ueber die Ūr-Ausscheidung bei Bleivergiftung liegen nur die Untersuchungen von Ackeren[4]) vor, der weder eine Vermehrung der Ūr noch eine Inkonstanz in der Ausscheidung fand, und von Combemale und Surmont[5]), die eine Steigerung der Ūr-Ausscheidung konstatierten. Die Untersuchungen Lüthjes[6]), die er leider nur an einem Hunde anstellen konnte, ergaben ihm, dass eine Beeinflussung der Harnsäureausscheidung durch die Bleiintoxikation nicht statt hatte.

Horbaczewski (l. c. 39) beobachtete in einem Fall von Verbrühung zweiten und dritten Grades von etwa ¹/₃ der Körperoberfläche bei einem 15jährigen Knaben eine allmähliche Steigerung der Ūr, bis am 7. Tage 1,87 g ausgeschieden wurden.

In einem Fall von Osteomalacie fand Beck[7]) 0,0405 bis 0,1162 Ūr-N, also auch keine Abweichung von der Norm.

---

[1]) v. Noorden, Lehrb. 297.

[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 52. 236.

[3]) Schmidts Jahrb. 249. 22.

[4]) Charité-Annalen XVII. 207.

[5]) Maly 90. 396.

[6]) Bei Klemperer, Gicht 134.

[7]) Maly 94. 570.

Dagegen trafen Blumenthal und Hippins[1]) eine 2- bis 3fache Vermehrung der $\overline{\text{Ur}}$ bei Keuchhusten, bei dem sich, wie auch Meunier[2]) konstatierte, eine starke Leukocytose findet. Chinin und Antipyrin beseitigten die Harnsäurevermehrung in Blumenthals Fällen.

Die über die Menge der Harnsäure bei Cystinurie[3]) vorliegenden Untersuchungen, die teils eine Verminderung der $\overline{\text{Ur}}$ ergab (Niemann glaubte deswegen, dass die $\overline{\text{Ur}}$ zum Teil zu Cystin umgewandelt würde), teils normale Werte ergaben (Ebstein), sind leider mit alten Methoden gemacht. Ebenso ist in den Fällen von Alkaptonurie die Harnsäurebestimmung nach älterer Methode gemacht (Stange[4]).

Damit wäre das Wesentlichste über die Harnsäureausscheidung unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen gesagt. Freilich führt ja Haig in seinem bekannten Buch noch viel an, indessen habe ich aus noch weiter zu erörternden Gründen davon Abstand nehmen müssen, die Resultate seiner Untersuchungen zu berücksichtigen, wenigstens in dem vorliegenden Kapitel.

Das Bedauerliche an den meisten bis jetzt beobachteten Krankheitsfällen ist der Umstand, dass die Harnsäure- und Leukocytenzahlen aus den gesunden Tagen nicht bekannt sind; die Zahlen haben daher nur einen relativen Wert. Das gilt besonders von allen chronischen Krankheiten, es lässt sich daher nur schwer sagen, was Wirkung der Krankheit ist, nur wenn die Zahlen dabei die äussersten Grenzen überschreiten, sind sie als nicht normal zu bezeichnen (s. o. S. 33).

C. Das Verhältnis der Harnsäure zu den übrigen N-haltigen Stoffen des Harns.

Weit mehr wie die Angaben der sogenannten Mittelzahlen für die $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung schwanken die Angaben über

---

[1]) Maly 93. 546.

[2]) Cbl. f. inn. Med. 98. 981.

[3]) Ztschr. f. phys. Chemie 14. 142 (Mester).

[4]) Virch. Arch. 146 u. Ztschr. f. phys. Chem. 18. 305 (Embden).

die Verhältniszahlen der N-haltigen Stoffe des Harns unter einander, wie das schon allein aus den verschiedenen Bestimmungsmethoden sehr leicht erklärlich ist. Nach Bunge[1]) enthält der Harn eines gesunden Menschen:

$\overset{+}{\mathrm{Ur}}$ 34 g
$\overline{\mathrm{Ur}}$ 0,2—0,7 g
NH_3 0,4—0,9 g.

Im Harn eines jungen Mannes bei Ernährung mit Brot betrug das Verhältnis von $\overset{+}{\mathrm{Ur}} : \overline{\mathrm{Ur}} = \frac{20,6}{0,25}$ und bei Ernährung mit Fleisch $\frac{67,2}{1,4}$. Nach Neubauer und Vogel[2]) kommen 0,2—1,25 g $\overline{\mathrm{Ur}}$ auf 30—35 g $\overset{+}{\mathrm{Ur}}$ oder die $\overline{\mathrm{Ur}}$ macht 1—2 % des Ges.-N aus. v. Noorden[3]) giebt aus verschiedenen Untersuchungen folgende Zusammenstellung:

84—87 % des N an Harnstoff
2— 5 % „ „ „ Ammoniak
1— 3 % „ „ „ Harnsäure
7—10 % „ „ (N-Rest.) an sog. Extraktivstoffe.

Am meisten interessiert hat immer das Verhältnis der Harnsäure zum Ges.-N und zum Harnstoff. In neuerer Zeit gewinnt diesen beiden gegenüber das Verhältnis der Harnsäure zu den sogenannten Alloxurbasen wohl mit Recht ein bei weitem grösseres Interesse. Die Beziehung der Harnsäure zu diesen 3 Stoffen soll daher in dem Folgenden näher erörtert werden.

1. Das Verhältnis der $\overline{\mathrm{Ur}}$ zum Ges.-N.

Im allgemeinen darf man festhalten, dass im normalen Urin und bei gewöhnlicher Ernährung der $\overline{\mathrm{Ur}}$-N 1—2 % des Ges.-N ausmacht. Davon treten natürlich sofort Abweichungen

---

1) Lehrb. 324.
2) Lehrb. 312.
3) Lehrb. 63.

ein, wenn z. B. nur die Ernährung geändert wird. Das Verhältnis wird kleiner, wenn eine vegetabilische Nahrung genossen wird; natürlich, denn während der Ges.-N beim Fortfall des Eiweiss in der Nahrung stark sinkt, ist das Fallen der Harnsäurewerte bedeutend geringer, und so müssen beide Zahlen sich näher rücken. Umgekehrt bei eiweissreicher Nahrung, besonders bei Eiweissnahrung, die keine $\overline{\text{Ur}}$-Steigerung macht (s. o. S. 34, Camerer), wird der Ges.-N stark steigen, nicht aber die $\overline{\text{Ur}}$ [1]). Und vollends wird das Verhältnis durch Krankheiten oder durch Medikamente, die beides, Ges.-N und $\overline{\text{Ur}}$ in verschiedener Weise beeinflussen, gestört werden, wie es Husche [2]) gezeigt hat. Wie sehr das Verhältnis zwischen $\overline{\text{Ur}}$ und Ges.-N schwankt, geht am besten aus der von v. Noorden [3]) gegebenen Zusammenstellung der Verhältniszahlen hervor, die Zahlen differierten zwischen 23,2—122,4. Und Monaco [4]) fand bei dem Hungerkünstler Succi kein konstantes Verhältnis, das man dann doch hier, wo beide unbeeinflusst waren resp. unter demselben Einfluss standen, hätte erwarten dürfen. Auch wir konnten in den oben (S. 39) angeführten Hungerversuchen keinen Zusammenhang zwischen $\overline{\text{Ur}}$ und Ges.-N bemerken. Marès [5]) hat uns ja auch den Grund für das Auseinandergehen beider Grössen gezeigt; während nämlich die Harnsäure schon in der 5. Stunde nach der Nahrungsaufnahme ihr Maximum erreicht, und nach 12 Stunden bereits wieder normal ist, fällt das Maximum der Ges.-N-Ausscheidung erst in die 9. Stunde. Aus allem sieht man jedenfalls, dass es absolut nicht möglich ist, irgend eine beliebige Verhältniszahl herauszugreifen, und wenn dann bei irgend einem Versuch die $\overline{\text{Ur}}$ über die Zahl hinausgeht, zu sagen, die $\overline{\text{Ur}}$ ist vermehrt, oder falls sie unter derselben bleibt, sie ist vermindert.

---

[1]) S. z. B. bei Camerer, Ztschr. f. Biol. 38. 139.

[2]) Ztschr. f. klin. Med. 26. 72.

[3]) Lehrb. 54.

[4]) Schmidts Jahrb. 252. 109.

[5]) Cbl. f. d. med. Wiss. 88. 2.

Zuweilen (Schultze[1]), Wey[2]) trifft man insofern einen gewissen Zusammenhang zwischen $\overline{Ur}$ und Ges.-N, dass beide zugleich steigen und fallen, wenn auch nicht parallel; aber keineswegs immer ist das der Fall (Strauss[3]), Hirschfeld[4]).

Mit gutem Grund betonte daher schon Salkowski[5]), dass es richtiger sei, diese Verhältniszahl nicht mehr zu berücksichtigen, sondern, wie das Marès lehrt, als einzigen Massstab die jeweilig ausgeschiedene absolute Menge gelten zu lassen; man kann sich nur dadurch vor groben Irrtümern schützen, dass man die für das betreffende Individuum eigenen Mittelzahlen sucht durch tägliche, mindestens 4—5 Tage lang fortgesetzte Harnsäurebestimmungen, und mit diesen absoluten Mengen die unter den Versuchsbedingungen gewonnenen absoluten Werte vergleicht.

2. Verhältnis der Harnsäure zum Harnstoff.

Das über das Verhältnis der $\overline{Ur}$: Ges.-N Gesagte gilt fast genau auch für das zwischen $\overline{Ur}$ und $\overset{+}{Ur}$. Leider ist gerade die Verhältniszahl dieser beiden noch häufiger als Massstab zur Beurteilung der Wirkung dieses oder jenes Mittels auf die Harnsäureausscheidung gewählt worden als die der $\overline{Ur}$: Ges.-N (Haig!). Das Verhältnis zwischen $\overline{Ur}$: $\overset{+}{Ur}$ wird wohl meistens auf 1 : 40 angegeben. Nach Herter und Smith[6]) schwankt das Verhältnis zwischen $\overline{Ur}$: $\overset{+}{Ur}$ für gesunde Erwachsene bei gemischter Kost von 1 : 45 bis 1 : 65; bei Brot- oder Milchdiät erweitere sich das Verhältnis bis über 1 : 80 hinaus, weil die $\overline{Ur}$-Werte stark heruntergingen. — Das von Haig[7]) angegebene Resultat 1 : 33

---

[1]) Bei v. Noorden 54.

[2]) Deutsch. Arch. 57. 287.

[3]) Berl. klin. W. 96. 710.

[4]) Virch. Arch. 114. 301.

[5]) Virch. Arch. 117. 570.

[6]) Maly 92. 200.

[7]) l. c. 13.

halten sie für pathologisch. — Als äusserste Grenzzahlen fanden sie 1 : 44,1 und 1 : 81,8. Ein Einfluss des Alters auf dies Verhältnis liess sich nicht konstatieren. Für das einzelne Individuum soll das Verhältnis wenig schwanken, für verschiedene aber sollen grosse Differenzen vorhanden sein. Wenn man nun bedenkt, dass die Steigerung der N-Aufnahme — besonders bei bestimmten N-haltigen Nährstoffen — die Harnstoffbildung gegenüber den anderen N-haltigen Körpern des Harns viel stärker anregt, dass ferner die $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung von individuellen Verhältnissen abhängt, und endlich, dass wir bis heute eine absolut genaue Harnstoffbestimmung nicht besitzen, so darf man Salkowski[1]) unbedingt zustimmen, wenn er fordert, man solle diese „Art von Betrachtung" aufgeben. Es ist doch geradezu irrationell, eine schwankende Zahl zu einer anderen unberechenbar schwankenden in Beziehung zu stellen. Und selbst kleine Fehler in den Zahlen für $\overline{\text{Ur}}$ und $\overset{+}{\text{Ur}}$ machen bei der Kleinheit der in Betracht kommenden Zahlen bei der Aufstellung des Verhältnisses beider viel aus. Dadurch können auch die Irrtümer, denen Haig verfallen ist, erklärt werden. Es ist sehr zu bedauern, dass Haig sich bei seinen so mühsamen, zahlreichen Untersuchungen einmal dieser falschen Berechnungsweise und dann auch noch der unzuverlässigen Haycraftschen Methode bedient hat.

Aus dem in den letzten beiden Abschnitten gesagten geht wohl zur Genüge hervor, dass man — vorläufig wenigstens — die Harnsäure nur nach ihrer absoluten Menge berechnen darf.

Dass es natürlich ebenso verkehrt ist, die Werte der Harnsäure auf Kilo Körpergewicht zu beziehen, wie auch eingangs schon angedeutet, braucht nach dem, was über die Momente, welche die $\overline{\text{Ur}}$-Ausscheidung beeinflussen, angeführt ist, nicht mehr weiter erklärt zu werden.

---

[1]) Virch. Arch. 117. 570.

3. Verhältnis der Harnsäure zu den Xanthinbasen.

Nachdem die zahlreichen Untersuchungen über die Ausscheidung der Xanthinbasen, die mittels der nun wohl wieder ganz aufgegebenen Krüger-Wulffschen Methode gemacht sind, sich als falsch erwiesen haben, ist unsere Kenntnis über die Menge und die Bedeutung der Xanthinbasen wiederum auf nur spärliche Resultate angewiesen.

Stadthagen[1]) fand 0,025—0,035, Baginsky[2]) (mittels Phosphorwolframsäure) bei Kindern 0,028—0,038 pr. 1000 und Camerer[3]) bei gemischter Kost 87 mg, bei animalischer 44 mg und bei vegetabilischer 72—111 mg Xanthinbasen (der N derselben wurde als Xanthin berechnet). Salkowski[4]) nimmt an, dass die Xanthinbasen 8—10 % und oft noch einen weit geringeren Prozentsatz der $\overline{\text{Ur}}$ ausmachen. Flatow und Reitzenstein[5]) bestimmten in der Tagesmenge 15,6 bis 40,0 mg. Bei den in der hiesigen Klinik nach dem Verfahren von Malfatti[6]) angestellten Bestimmungen haben sich regelmässig zum Teil erheblich höhere Werte ergeben. So lange wir keine anerkannt zuverlässige Bestimmungsmethode besitzen, so lange wird ein Urteil über das Verhältnis der Xanthinbasen zur Harnsäure verfrüht und jede Hypothese (Kolisch) sehr zweifelhaften Wertes sein. Es wäre daher sehr wünschenswert, wenn wir endlich in den Besitz einer solchen Methode kämen.

Auf die Beziehung der $\overline{\text{Ur}}$ zum Ammoniak ist bis jetzt kein Gewicht gelegt, und es liegt auch kein Grund dafür vor das zu thun, das beweisen die Untersuchungen von Herringham, Davies und Growes[7]), die in ihrer Versuchsreihe keinen

---

1) Virch. Arch. 109. 404.
2) Ztschr. f. phys. Chemie VIII. 401.
3) Ztschr. f. Biologie 28. 72.
4) D. med. W. 97. 213.
5) D. med. W. 97. 356.
6) Cbl. f. inn. Med. 97. 1.
7) Maly 91. 174 u. 175.

Zusammenhang zwischen beiden konstatieren konnten. Wir[1]) haben ebenfalls in mehreren Versuchen darauf geachtet, indessen eine Beziehung haben auch wir nicht finden können.

Die Ammoniakbestimmung geschah bei unseren Arbeiten nach Schlössing.

D. Die chemischen Verbindungen der Harnsäure in den Gewebssäften und im Harn.

Die Frage, in welcher chemischen Verbindung die Harnsäure sowohl im Blute und in den Gewebssäften zirkuliert als auch im Harn ausgeschieden wird, ist trotz zahlreicher Untersuchungen noch nicht gelöst. Und doch wäre gerade die Beantwortung derselben von enormer Wichtigkeit. Das Schwierige aber, dabei zum Ziel zu kommen, liegt in der leichten Zersetzlichkeit der meisten $\overline{\text{Ur}}$-Verbindungen.

Als feststehend darf man wohl annehmen, dass die Harnsäure wegen ihrer geringen Löslichkeit im „freien" Zustande nicht wohl im Blute oder Urin gelöst sein kann. (Herter[2]) meint allerdings, dass Spuren freier $\overline{\text{Ur}}$ im frischen Harn vorkommen.) Nach Bunge[3]) brauchte nämlich 1 g freier $\overline{\text{Ur}}$ zur Lösung bei Körpertemperatur 7—8 l Wasser; bisweilen sind aber 2 g in einer normalen Tagesmenge Urin vollkommen gelöst.

Dagegen giebt allerdings Smale[4]) an, dass 0,63 g $\overline{\text{Ur}}$ in einer normalen Tagesmenge Urin gelöst würden. Diese Zahlen passen aber nicht zu der von Blarez und Denigès[5]) gegebenen Formel für die Lösung der $\overline{\text{Ur}}$ in Wasser (s. S. 10). Nach Smale lösen sogar 100 Teile Wasser, die wie der Harn 2,2 $\overset{+}{\text{Ur}}$, 0,5 NaCl, 0,09 NaH_2PO_4 und 0,12 Na_2HPO_4 enthalten, 0,1005 g $\overline{\text{Ur}}$ nach Ludwig-Salkowski. Smale meint, der wirkliche $\overline{\text{Ur}}$-Gehalt sei grösser, als die Silberfällung ergebe.

---

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 42. 69.

[2]) Cbl. f. d. med. Wiss. 94. 216.

[3]) Lehrbuch 326.

[4]) Maly 95. 239.

[5]) Ber. d. chem. Ges. 20. 559. R.

Wir müssen also annehmen, dass sie als Salz und bei dem Ueberwiegen der Alkalien besonders des Natrium in den Körperflüssigkeiten als Natronsalz vorhanden ist. Daneben wird ein kleiner Teil auch an Kali und Ammoniak gebunden sein. Nun bildet aber die Harnsäure 3 Reihen Salze: ein neutrales ($C_5H_2M_2N_4O_3$), einfachsaures (Biurat) ($C_5H_3MN_4O_3$) und ein dreifachsaures Salz (Quadriurat) $C_5H_3MN_4O_3$ — $C_5H_4N_4O_3$. (Die weiteren chemischen Eigenschaften der verschiedenen Salze s. S. 10.)

Welches von diesen 3 Salzen zunächst im Blute vorkommt, ist vollkommen unentschieden. Während Ebstein[1]) annimmt, die Harnsäure zirkuliere als neutrales Salz im Körper, behauptet Ritter[2]), es sei chemisch festgestellt, dass die Harnsäure als saures harnsaures Salz gelöst sei, und Roberts[3]) endlich, dass das neutrale Salz, wie das auch Bunge[4]) angiebt, im tierischen Körper nicht vorkomme. Roberts meint, das Biurat sei nur unter pathologischen Verhältnissen und unter normalen Bedingungen nur das Quadriurat im Blute vorhanden.

Diese Quadriurate sollen nach Roberts auch normal im Urin vorkommen. Allgemein dagegen nimmt man an, dass die $\overline{\mathrm{Ur}}$ im Harn als Biurat vorhanden sei. Da auch die Löslichkeit der Urate keine sehr grosse ist, hat man noch nach anderen leichter löslichen Verbindungen für die Harnsäure gesucht und hat nach Rüdels[5]) Beobachtung, dass Harnstoff die Löslichkeit für Harnsäure erhöht, mit Rüdel angenommen, es existiere eine $\overset{-}{\mathrm{Ur}}$—$\overset{+}{\mathrm{Ur}}$-Verbindung, wie sie künstlich dargestellt werden kann, auch im Harn. Pfeiffer[6]) fand in der Asche von phosphorsäurefrei gewaschenen Uratsedi-

---

1) Gicht.

2) Ztschr. f. Biolog. 35. 155.

3) S. S. 11.

4) Lehrbuch 326.

5) Arch. f. exp. Pharm. 30. 470.

6) S. S. 14.

menten stets Phosphorsäure und nimmt deswegen an, dass die $\overline{\text{Ur}}$ ein Doppelsalz von harnsaurem und phosphorsaurem Natrium bilde. Als Stütze für die Annahme, dass ausser den Alkalisalzen noch andere Verbindungen der $\overline{\text{Ur}}$ im Harn vorhanden sind, führt Rüdel die Thatsache an, dass im Vergleich zu dem berechneten Alkali sehr grosse Salzsäuremengen zur Ausfällung der $\overline{\text{Ur}}$ nötig sind, dass selbst dabei die Abscheidung noch langsam erfolgt und bei bestimmten Urinen ganz ausbleibt.

Neben der grösseren Löslichkeit der harnsauren Alkalien spielen natürlich bei der Lösung der Harnsäure noch eine Reihe anderer Faktoren mit. Zunächst kommt einmal die Temperatur dabei in Frage, bekanntlich fallen aus vielen Urinen beim Abkühlen Urate aus und diese sind durch Wärme leicht wieder in Lösung zu bringen, sie brauchen dann aber nicht wieder auszufallen, offenbar treten dabei noch Umsetzungen zwischen den Phosphaten ein, wodurch die Lösungsbedingungen verbessert werden. Ferner kommt in Betracht die Konzentration des Harnes und zwar wohl nicht allein sein Gehalt an harnsauren Salzen, sondern auch an anderen, z. B. an Kochsalz etc.; ist es doch eine bekannte Thatsache, dass man die $\overline{\text{Ur}}$ aus ihren Lösungen aussalzen kann. Sicher kommt auch die Acidität des Harnes in Frage; aus einem schwachsauren oder alkalischen Harn scheidet sich keine freie $\overline{\text{Ur}}$ ab (wohl gelegentlich einmal Urate). Man hat auch angenommen, dass der Farbstoff des Harns zur Lösung beitrage. Vielleicht sind auch noch andere organische Verbindungen im Harne enthalten, die hierbei wirksam sind, wie das Bunge[1]) für möglich hält, z. B. soll die Löslichkeit durch Gegenwart von Xanthin erhöht werden. Bekanntlich ist chemisch unreine $\overline{\text{Ur}}$ löslicher als reine.

Eine Stütze für diese Ansicht könnte man in folgendem erblicken. Wenn auch die Versuchsresultate Haupts[2]) ergaben, dass die starken

---

[1]) l. c. 328.

[2]) Maly 96. 860.

organischen Basen, wie Piperazin und Lysidin, nur durch Herabsetzung der Acidität des Harnes wirksam sind, nicht etwa aber dadurch, dass sie mit der $\overline{\mathrm{Ur}}$ leicht lösliche Salze bilden, so kann diese Erklärung nicht wohl für die Wirkung des Urotropin herangezogen werden, denn dasselbe ist eine so schwache Base und beeinflusst die Acidität so wenig, dass man annehmen muss, hier bildet sich eine direkte Verbindung zwischen Urotropin und Harnsäure. Aus dem Urin eines Gichtikers, der bis dahin stets reichlich Harnsäurekrystalle absetzte, fiel schon nach 1 g Urotropin am nächsten Tage keine $\overline{\mathrm{Ur}}$ mehr aus.

Es ist hier wohl der Platz, einige Worte über die Beziehung der Diurese und der Harnacidität zu der Menge der ausgeschiedenen $\overline{\mathrm{Ur}}$ einzuschieben. Bekanntlich betont Haig immer wieder den Einfluss derselben. Sicher besteht auch ein gewisser Parallelismus zwischen der ausgeschiedenen Harnsäure und der Diurese. Das tritt deutlich in den Beobachtungen Husches[1]) hervor, wo Tagen mit schlechter Diurese und niedrigen $\overline{\mathrm{Ur}}$-Werten solche mit stärkerer Diurese und höheren $\overline{\mathrm{Ur}}$-Werten folgen. Dasselbe fand auch Kobler[2]). Es ist meines Erachtens durchaus verständlich, dass mit einer grösseren Urinmenge auch mehr Auswürflinge aus dem Körper herausgeführt werden. Haig[3]) denkt allerdings dabei an die von ihm angenommenen Harnsäureablagerungen, die auch der Gesunde in seinen Geweben hat, und die bei der Ausschwemmung gelöst werden sollen. Diese Lösung soll nach ihm noch schneller von statten gehen, wenn die Acidität des Harnes sinkt. In seinen Versuchen fand er auch stets bei niedriger Acidität hohe $\overline{\mathrm{Ur}}$-Werte und umgekehrt. Andere haben das aber nicht bestätigen können, z. B. Herringham, Davies und Groves[4]) konnten keinen Zusammenhang zwischen der Grösse der Harnsäureausscheidung und der Acidität konstatieren. Und Strauss[5]) fand trotz niedriger Acidität doch

---

[1]) Ztschr. f. klin. Med. 26. 161.
[2]) Maly 91. 431.
[3]) l. c. 36.
[4]) Maly 91. 174 u. 175.
[5]) Ztschr. f. klin. Med. 31. 508.

nur geringe Harnsäurewerte. Bei unseren[1]) Untersuchungen haben wir in einzelnen Fällen sehr wohl einen Zusammenhang zwischen den beiden Grössen beobachten können, in anderen wieder gingen sie durchaus nicht parallel. Die Verschiedenheit der Resultate erklärt sich auch hier wieder durch die Verschiedenheit der angewandten Methoden. Wenn wirklich solche Harnsäuredepots Haigs beständen, dann müsste man aber in jedem Falle ein solches Korrespondieren beider verlangen, dann müssten auch die Alkalien, welche die Acidität herabsetzen, eine Harnsäurevermehrung machen. Diese wird aber, wie oben gezeigt ist, vermisst. In gewisser Beziehung passt dazu auch die Thatsache nicht, dass bei Fleischnahrung der Harn saurer wird, gleichwohl mehr $\overline{Ur}$ ausgeschieden wird.

Damit wird aber der Haigschen Theorie die Hauptstütze entzogen; wenn ich bei der Diurese (S. 70) von einer „Ausschwemmung" der $\overline{Ur}$ sprach, so meinte ich nicht, dass etwa die $\overline{Ur}$ im Gewebe „deponiert" sei, wie Haig will, sondern dass sie im Blute zirkuliere. Vielleicht hat aber auch die durch reichlichen Wassergenuss bedingte Mehrausscheidung der $\overline{Ur}$ ihren Grund in einer Mehrbildung derselben. Untersuchungen liegen darüber nicht vor.

Ebensowenig, wie wir über die Lösungsbedingungen völlige Klarheit haben, besitzen wir sie, da naturgemäss beide Fragen eng zusammenhängen, über die Bedingungen, unter denen es zur Sedimentbildung im Harn kommt. — Ueber die Sedimentbildung unter pathologischen Verhältnissen später. — Bestimmte Urine lassen entweder schon beim Abkühlen oder beim längeren Stehen ein Sediment ausfallen; nur Eiweissharne sollen nach Zoja[2]) beim Abkühlen kein Uratsediment geben. Zahlreiche Theorien existieren über diesen Punkt, aber keine kann bis heute eine befriedigende Antwort geben.

Voit und Hoffmann[3]) dachten sich den Vorgang so, dass bei der Abkühlung die Massenwirkung der $\overline{Ur}$ vermin-

---

[1]) D. Arch. f. klin. Med. 62. 242.

[2]) Huppert 624.

[3]) Bunge l. c. 327.

dert, die der Phosphorsäure dadurch relativ vermehrt wird, das saure phosphorsaure Natron NaH_2PO_4 reisst infolgedessen das Natron der Harnsäure an sich und geht in das (alkalische) Na_2HPO_4 über. Bunge[1]), welcher die Versuche Voits und Hoffmanns wiederholte, schliesst sich der Ansicht der letzteren an; hält es jedoch für fraglich, ob diese Erklärung für alle Fälle ausreiche. Vielleicht spalteten sich durch Fermentwirkung aus neutraler Verbindung Säuren ab oder es bildeten sich aus einbasischen Säuren zweibasische, da bisweilen die Acidität des Harnes anstatt abzunehmen, wie es nach Voit und Hoffmann stets der Fall sein müsste, zunehme. Darnach käme es also auf das Verhältnis der $\overline{Ur}$ zum sauren phosphorsauren Natron an. Nach Zerner[2]) hängt die Sedimentierung von dem Verhältnis der $\overline{Ur}$ zum neutralen Phosphor ab (P_2O_5); dasselbe soll normal 0,2 bis 0,35 betragen, sobald es kleiner ist als 0,35—0,4, tritt ein Sediment auf.

Ritter[3]) meint dagegen, dass das Verhältnis von Mononatriumphosphat zum Dinatriumphosphat massgebend sei; die Sedimentierung trete ein, wenn auschliesslich Mononatriumphosphat im Harn sei, sie unterbliebe, wenn beide in gleicher Menge vorhanden seien oder das Dinatriumphosphat überwiege. Diese letztgenannte Ansicht, die durch Smale[4]) und Strauss[5]) weiter gestützt ist, hat zur Zeit wohl die meisten Anhänger.

Eine von der bisher aufgeführten Anschauung abweichende Theorie über die Entstehung der Sedimente hat Roberts[6]) aufgestellt, die wie Huppert[7]) meint, die einfachste

---

[1]) Bunge l. c. 327.

[2]) Ztschr. f. klin. Med. bei Pöhl 26. 170.

[3]) Ztschr. f. Biologie 35. 155.

[4]) Maly 95. 239.

[5]) Ztschr. f. klin. Med. 31. 493.

[6]) On the chemistry and therapeutics of Uric Acid Gravel and Gout. London 92. 31.

[7]) Huppert 622.

Erklärung für diesen Vorgang giebt. Aus dem im Harn vorhandenen Biurat soll durch das zweifachsaure Phosphat das schwerer lösliche Quadriurat entstehen. Und wenn sich nun von diesem mehr bildet als der Harn in Lösung halten kann, so kommt es zur Sedimentierung. An dem in Lösung verbleibenden Quadriurat aber schreitet die Zersetzung durch das Phosphat weiter fort, indem sich freie $\overline{\text{Ur}}$ und Biurat bildet, erstere setzt sich ab, und letzteres bleibt gelöst. Unter Umständen entsteht sogleich freie $\overline{\text{Ur}}$, ohne vorherige Bildung von Quadriurat; alle Harne, welche kein Quadriurat bilden, sollen freie $\overline{\text{Ur}}$ abscheiden. So erklären sich seiner Meinung nach auch am besten die von Voit und Hoffmann gefundenen Thatsachen, dass die Acidität des Urins abnehme mit der Sedimentierung, und dass sich das Sediment bei Körpertemperatur nicht wieder löse.

Ausser dem Verhältnis dieser beiden Salze zu einander, kommt sicherlich noch manches andere für die Sedimentbildung in Frage. Zunächst werden alle die Momente gefordert werden müssen, um die $\overline{\text{Ur}}$ in Lösung zu halten, die bei den Lösungsbedingungen genannt wurden (S. 69), fehlt eines derselben, so kann dadurch schon der Anstoss zum Ausfallen gegeben werden. Durch die Abkühlung könnte jene von Voit und Hoffmann angenommene Umlagerung zwischen Mononatriumphosphat und saurem harnsauren Natron entstehen. Natürlich kommt die Konzentration des Harns an $\overline{\text{Ur}}$ und anderen Säuren und Salzen in Frage, auch der Gehalt an $\overset{+}{\text{Ur}}$ kann dabei mitspielen, wie Rüdels Versuche lehren; es braucht das ins einzelne hier nicht wiederholt zu werden.

Einzig steht wohl Liebermann[1]) mit seiner Ansicht da, dass das in der Niere enthaltene Lecithalbumin die leichter löslichen Verbindungen in schwerer lösliche überführe, und er glaubt, dass die Erblichkeit für Nierenkonkremente durch einen erblichen grösseren Gehalt an Lecithalbumin zu erklären sei.

---

[1]) Pflügers Arch. 54. 573.

Ob nun freie $\overline{Ur}$ oder harnsaure Salze ausfallen, wird lediglich davon abhängen, ob den harnsauren Salzen alle oder nur ein Teil der Basen bei der eintretenden Umsetzung entzogen werden.

Anhang. Die Sedimente.

Im Anschluss an die Besprechung der Ursachen für die Entstehung der Sedimente will ich eine Beschreibung derselben hier gleich anfügen. Die Harnsäure erscheint in den Sedimenten entweder frei oder in Verbindung mit allen im Harn vorkommenden anorganischen Basen.

Die freie Harnsäure zeigt dabei die bekannten Krystallformen als rhombische oder elliptische Tafeln, Wetzsteinform oder selten als sechsseitige Tafeln. Zuweilen bilden sich besonders aus den wetzsteinförmigen Krystallen Rosetten.

Die Natron- und Kalisalze erscheinen als mikroskopisch feine Körnchen, die in Haufen „moosartig" verzweigt liegen.

Das Ammonsalz, das im ammoniakalischen Harn entsteht, zeigt Kugelform, meist mit spitzen Stacheln versehen (Stechapfel- oder Morgensternform). Nach Salkowski[1]) soll ein Teil dieser Kugelsedimente aus harnsaurem Magnesium bestehen.

Dèlépine[2]) fand im Harn schmale, nadelförmige Krystalle, die aus Kalciumurat bestanden.

Die Sedimente sowohl, die freie $\overline{Ur}$ wie die Salze sind — bis auf sehr seltene Fälle, wo die $\overline{Ur}$ ungefärbt erscheint — mehr oder weniger lebhaft gefärbt. Und zwar sind es zwei Farbstoffe, das Uroerythrin (blassrot) und das Urochrom (hellgelb bis braun) nach Garrod[3]), die in der Regel nebeneinander in den Sedimenten vorhanden sind. Uroerythrin wird allein nie darin gefunden. Gallenfarbstoffe färben die Sedimente braun: Bilirubin mehr rötlich, und Biliverdin lederbraun. Phenol giebt ihnen eine braune Farbe. Die bei der Salzsäurefällung auftretende Braunfärbung entsteht durch

1) Ztschr. f. phys. Chem. 13. 272.
2) Maly 88. 113.
3) Maly 95. 410.

Urochrom. Nach Kunkel und Garrod[1]) enthält sowohl die durch Salzsäure gefällte als auch die spontan ausgefallene $\overline{\mathrm{Ur}}$ noch einen eisenhaltigen Farbstoff. Urobilin und Hämatoporphyrin sollen die Sedimente nicht färben, ebensowenig Blut und Indigofarbstoffe[2]).

In den Krystallen der Harnsäure soll nach Moritz[3]) eine eiweissartige Substanz als „Schatten“ eingeschlossen sein. Ich[4]) habe diese Angabe nachgeprüft, konnte sie aber für normalen Harn nicht bestätigen, indessen gebe ich zu, dass der „Schatten“, welcher beim Lösen der $\overline{\mathrm{Ur}}$-Krystalle zurückbleibt, aus Eiweiss bestehen kann, wenn die Krystalle aus eiweisshaltigem Harn auskrystallisierten. Woraus die Schatten bestehen, lässt sich zur Zeit mit Sicherheit nicht angeben.

Die rhombischen Tafeln der menschlichen $\overline{\mathrm{Ur}}$-Sedimente erfahren, wie Colasanti[5]) angiebt, in Glycerin eine Umwandlung: innerhalb mehrerer Tage zerfallen die Tafeln erst in Schuppen und Blättchen, dann zu amorphem Staub, um schliesslich zu sehr dünnen Stäbchen zusammenzutreten. Diese physikalische Umlagerung erfolgt unabhängig von der Gegenwart von Luft und Wasser.

E. Ort der Ausscheidung.

Heidenhain[6]) hat gezeigt, dass Indigo, Hunden ins Blut injiziert, durch die Epithelien der gewundenen Kanälchen und der aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleifen ausgeschieden wird, durch dieselben Epithelien wird nach Möbius[6]) auch der Gallenfarbstoff und vor allem der Harnstoff in der Froschniere nach Nussbaum[7]) ausgeschieden. Ferner wusste man seit Wittichs[8]) Untersuchungen, die von

[1]) Huppert 598.
[2]) Huppert 623.
[3]) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 96. 323.
[4]) Virch. Arch. 153. 98.
[5]) Ber. d. chem. Ges. 83. 1104.
[6]) Bunge l. c. 345.
[7]) Eulenburg IX. 649.
[8]) Virch. Arch. 10.

Schoppe[1]) von neuem bestätigt sind, dass die Harnsäure bei Vögeln nur im Epithel der gewundenen Kanälchen zu finden ist. Nachdem nun noch durch die Versuche Ebsteins und Nicolaiers[2]) bewiesen ist, dass Kaninchen künstlich eingeführte Harnsäure durch die Epithelien der genannten Kanälchen ausscheiden, so wird man kaum fehlgehen, wenn man annimmt, dass auch beim Menschen die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen und der Henleschen Schleifen die Harnsäure sezernieren. Einen analogen Befund hat auch Minkowski bei seinen Fütterungen mit Adenin erhoben (S. 98). Bunge[3]) bemerkt dazu sehr treffend, dass der Zweck der Einrichtung, dass das Harnwasser durch die Malpighische Kapsel und die Harnsäure tiefer unten abgesondert würde, einleuchtend sei, so würde die letztere wenigstens fortgespült und könnte keinen Anlass zu Konkrementbildung geben.

Uebrigens dürfte der Befund von Ūr in den gewundenen Harnkanälchen und der Henleschen Schleifen bei dem Infarkt der Neugeborenen durch Ebstein[4]) einen strikten Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme liefern.

Nur ein kleiner Teil der im Körper gebildeten Harnsäure wird, wie Weintraud[5]) gezeigt hat, durch die Fäces ausgeschieden, ob dies nur die von der Darmschleimhaut gebildete Menge ist, oder ob sich darunter auch in anderen Organen entstandene und später in den Darm abgesonderte Ūr befindet, muss vorläufig unentschieden bleiben.

Anhang.

Ausscheidung der Harnsäure bei den Tieren.

Die Ausscheidung der Ūr bei den Tieren hat ein zu grosses physiologisches Interesse, so dass ich wenigstens kurz darauf eingehen muss.

---

[1]) Die Harnkügelchen bei Wirbellosen und Wirbeltieren. Preisschrift. Wiesbaden 1897. Bergmann.

[2]) Virch. Arch. 143.

[3]) l. c. 345.

[4]) S. 95.

[5]) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 96.

Bei den höheren Tieren, soweit sie Harnsäure produzieren, dürfte die Ausscheidung wohl unter ähnlichen Bedingungen wie beim Menschen erfolgen. Die Menge derselben ist meist ausserordentlich gering. Mittelbach[1]) fand in dem Rinderharn nur 9—45,3 mgr; in 3 Schweineharnen 3,5—33,5 mgr Ūr für 100 Urin. Luethje[2]) gewann bei seinem Hunde 0,0069—0,0371 Ūr. Auch bei den Tieren hängt die Ūr-Menge von der Ernährung und auch wohl von anderen Faktoren ab; den Einfluss der Ernährung konstatierte ja schon Meissner und auch Minkowski (s. S. 24).

Bei den Vögeln und Reptilien dagegen, wo die Harnsäure so grosse Mengen erreicht (s. S. 25), erfolgt die Ausscheidung der Ūr in einer ganz anderen Weise, bekanntlich in fester Form. Es bildet der Harn hier kleine Kügelchen von sehr verschiedener Grösse, die stark lichtbrechend sind. Sie bauen sich auf aus einem Eiweissgerüst, in dem die Harnsäure teils als Urat (nach Roberts Quadriurat), teils als freie Ūr eingelagert ist. Die Harnkügelchen treten im ganzen Zellleibe auf (ohne Beteiligung des Kernes). Das Sekret — mehrere Kügelchen — tritt aus der Zelle aus, die nicht dabei zu Grunde geht. Neben dem festen Exkret entleert die Zelle auch noch etwas flüssiges, aus dem heraus die Harnkügelchen noch wachsen. Dadurch unterscheidet sich die Ausscheidung der Ūr bei Reptilien und Vögeln von der der Wirbellosen. Bei letzteren tritt aus der Zelle nur ein Harnkügelchen aus und kein flüssiges Sekret, so dass das Harnkügelchen auch nicht mehr wachsen kann. Die Harnkügelchen sind ähnlich denen der Reptilien und Vögel aufgebaut[3]). Die Ūr der Wirbellosen ist auch gegen die Wirkung des Glycerins (S. 13) fast vollkommen unempfindlich.

[1]) Ztschr. f. phys. Chem. XII. 463.
[2]) Bei Klemperer, Gicht 78.
[3]) Schoppe l. c. 32.

III. Kapitel.

Harnsäurebildung.

A. Entstehung der Harnsäure.

Bis in die neuere Zeit hinein hielt man die Harnsäure für ein Produkt des allgemeinen Eiweissstoffwechsels. Nach den bekannten Wöhlerschen[1]) Versuchen nahm man dann allgemein an, dass sie eine Vorstufe des Harnstoffes sei, zumal die $\overline{\text{Ur}}$ auch im Reagenzglase leicht in $\overset{+}{\text{Ur}}$ übergeht. Auf Grund falscher Bestimmungsmethoden kam man zu der Ansicht, dass in den Krankheitsfällen, wo, wie bei der Leukämie, die $\overline{\text{Ur}}$ vermehrt ist, die Oxydationsfähigkeit des Organismus herabgesetzt sei. Die Unrichtigkeit dieser Annahme ist bereits durch Versuche von Senator[2]) und Naunyn und Riess[3]) — allerdings ja auch nur mit alten Methoden — widerlegt, diese Widerlegung ist später mit der Salkowskischen Methode durch Stadthagen[2]) als richtig erkannt. Eine neue Periode der Untersuchungen über die Entstehung der $\overline{\text{Ur}}$ wurde anfangs der 80er Jahre angebahnt, einmal durch die Untersuchungen Kossels[4]) und nicht zum wenigsten durch die Angabe einer zuverlässigen Bestimmungsmethode durch Salkowski und Ludwig[5]). Kossels Resultate, dass die Xanthinkörper von den Nukleïnen abstammen,

---

[1]) Ann. d. Chem. u. Pharm. 65. 335.

[2]) Virch. Arch. 42. 1 u. 109. 409.

[3]) Du Bois, Arch. 69. 381.

[4]) Ztschr. f. phys. Chem. 5. 7, 8 u. 10.

[5]) Wien. med. Jahrb. 84. 599.

sowie die Thatsache, dass Ū̅r und Xanthinkörper so eng verwandte Stoffe sind, legten zunächst den Gedanken nahe, dass die Xanthinkörper im Organismus zum Teil in Ū̅r oxydiert würden. Die Versuche, die zur Prüfung dieses Gedankens aber unternommen wurden, gaben mit Ausnahme des von Mach[1]) angestellten ein negatives Resultat. Kerner[2]) verfütterte bei Kaninchen Guanin, ohne eine Harnsäurevermehrung zu finden, der Versuch ist aber nicht beweisend, einmal, weil er mit der Salzsäuremethode und dann, weil er an dazu ungeeigneten Versuchstieren angestellt ist. Ebensowenig ist es aber auch die von Nencki und Sieber[3]) gemachte Untersuchung, sie benützten zwar die Silbermethode, indessen ist meines Erachtens die Versuchsanordnung deswegen zu beanstanden, weil sie das Xanthin (1 g) einem Hunde gaben, der „auf ungenügende und stickstoffarme Kost gesetzt“ war. Zudem sind Hunde, wie der Versuch Salkowskis[4]) zeigt, und wie mir scheint, aus ersichtlichen Gründen, zu Versuchen betreffend die Ū̅r-Bildung und -Ausscheidung keineswegs geeignet (s. auch Richter)[5])[6]). Aus dem letzten Grunde halte ich auch den Versuch Stadthagens[7]) nicht für beweisend, zumal ausserdem nicht angegeben werden konnte, wie viel von den 6 g Guanin resorbiert war. Und ferner ist der Einwand Ebsteins[8]) durchaus berechtigt, damit sei nur höchstens bewiesen, dass die Ū̅r nicht aus den Xanthinkörpern entsteht, nach seiner Ansicht wäre es aber immer noch möglich, dass sie aus den Nukleïnen entstünde. Das erkannte auch Stadthagen an.

---

[1]) Arch. f. exper. Pharm. u. Path. 24. 389.

[2]) Ann. d. Chem. u. Pharm. 103. 249.

[3]) Pflügers Arch. 31. 346.

[4]) Virch. Arch. 117. 570.

[5]) Ztschr. f. klin. Med. 27. 456.

[6]) Minkowski konnte ebenfalls in einem Versuche aus Hundeurin keine Silberfällung erzielen (s. S. 24 u. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 41. 382.)

[7]) Virch. Arch. 109. 418.

[8]) Natur und Behandlung der Gicht 82. 89.

Die Versuche von Mach[1]), der durch Hypoxanthin bei Vögeln eine $\overline{Ur}$-Vermehrung erzielte, sind allerdings deswegen für den Säugetierorganismus nicht heranzuziehen, weil die $\overline{Ur}$-Bildung bei den Vögeln in einer ganz anderen Richtung verläuft (S. 91).

Stadthagen[2]) unternahm nun den Versuch, ob sich denn etwa durch die Nukleïnverfütterung selbst eine Harnsäurevermehrung erzielen liesse. Er fütterte einen Hund an einem Tage mit Nukleïn, das aus 4 kg Hefe gewonnen war. Er erhielt zwar eine Steigerung, aber nur eine sehr kleine: an den beiden Tagen vor der Fütterung betrug die $\overline{Ur}$ 0,040 und 0,057, am Tage der Fütterung 0,062 und an dem 2. Tage danach 0,055 und 0,044. Dass bei dem Versuch das Nukleïn resorbiert war, zeigte die Phosphorsäuresteigerung. Stadthagen selbst erhebt gegen den Versuch wieder den Einwand, dass die Veränderungen des Nukleïns im Magendarmkanal andersartig sein könnten als die, welche es in der lebenden Zelle erführe. Ich erhebe gegen den Versuch auch noch das schon oben geäusserte Bedenken, dass er am Hunde angestellt ist. Dasselbe trifft von dem späteren Versuch Gumlichs[3]) zu, der einen Hund mit Nukleïnsäuren fütterte, ohne dass er eine Steigerung der $\overline{Ur}$ finden konnte, er benutzte noch dazu die absolut unzuverlässige Salzsäuremethode. Gumlich giebt in richtiger Erkenntnis zu, dass Stadthagens und sein Versuch nicht ohne weiteres als Gegenbeweis gegen die Entstehung der $\overline{Ur}$ aus Nukleïn angeführt werden dürfe. Zudem ist zu betonen, dass die Nukleïne durchaus nicht gleichwertig sind, z. B. liefert das Hefenukleïn in Kossels[4]) Untersuchungen als Nebenprodukt bei der Zersetzung noch ein Kohlehydrat, ihre Wirkung könnte dementsprechend doch sehr verschieden sein. So war bis dahin

[1]) Arch. f. exper. Pharm. u. Path. 24. 389.

[2]) l. c. 420.

[3]) Du Bois, Arch. II. 91. 547.

[4]) Ebenda 93. 157.

für die von Kossel inaugurierte Theorie der Entstehung der $\overline{Ur}$ aus den Nukleïnen noch kein Beweis erbracht.

Es fehlte auch, wie bis vor kurzem noch, der chemische Beweis des direkten Ueberganges des Xanthins in die $\overline{Ur}$. Aber ein Zustand, die chronische Leukämie, musste wegen ihrer $\overline{Ur}$-Vermehrung immer wieder auf den Gedanken zurückführen, den auch schon Stadthagen [1]) ausgesprochen hatte, es möchte doch noch eine Beziehung der $\overline{Ur}$ zu den Kernen der weissen Blutkörperchen bestehen, zumal Kossel [2]) gezeigt hatte, dass in den Kernen, und zwar in der Chromatinsubstanz derselben, Nukleïnsäure enthalten ist.

Die Theorie Marès [3]), dass die $\overline{Ur}$ aus molekularen Veränderungen des Zellprotoplasmas, insbesondere der Verdauungsdrüsen entstehe, hat wohl nie ernste Anerkennung gefunden.

Den endgültigen Beweis für die Richtigkeit der Kosselschen Untersuchungen zu liefern, war Horbaczewski [4]) vorbehalten. Schon im Sommer 1889 war es ihm gelungen, durch Digestion von Milzpulpa mit Blut Harnsäure darzustellen. Diese Versuche hat er selbst, sowie seine Schüler, in der Folge wiederholt und erweitert. Nachdem er sie gegen Einwendungen Kossels betreffend der Identifizierung der Harnsäure verteidigt hat, sind sie allseitig anerkannt worden. Kurze Zeit später sind sie von Giacosa [5]) bestätigt worden.

Ich habe kürzlich zufällig noch aus Nukleïnen sowohl wie aus Pankreaszellen selbst, die in leichte Fäulnis übergegangen waren, ohne dass sie mit Blut digeriert waren, mittels der Silbermethode $\overline{Ur}$ gewonnen, die ich durch die Murexidprobe und die Wolframsäureprobe (S. 21) identifizieren konnte.

Horbaczewski wies nun weiter nach, dass auch im tierischen Organismus aus Nukleïnen Harnsäure entsteht, indem er aus Milzpulpa dargestelltes Nukleïn verfütterte und

---

[1]) l. c. 413.

[2]) Du Bois, Arch. 93. 157.

[3]) Cbl. f. d. med. W. 88. 2.

[4]) Monatsh. f. Chem. 89. 624. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. W. Wien. Math.-naturw. Cl. Bd. C. 91. Separatdr.

[5]) Cbl. f. klin. Med. 91. 363.

dadurch eine $\overline{Ur}$-Vermehrung hervorrief. Im weiteren Verfolg seiner Untersuchungen kam er zu dem Schluss, dass, da die Gewebselemente „im grossen und ganzen keinem raschen Wechsel unterliegen können", und eine Ausnahme davon nur die Leukocyten machen, auf diese allein die Bildung der Harnsäure zu beziehen sei, und führt zum Beweise Beobachtungen aus der Physiologie und Pathologie, sowie Tierexperimente an. Seit jenen Publikationen ist nun viel über diese Horbaczewskische Theorie diskutiert worden. Seine Versuche sind in ähnlicher oder modifizierter Weise von zahlreichen Autoren wiederholt worden, auch ich habe mich für dieselben in verschiedenen Versuchen interessiert. Es würde zu weit führen, alle dahin gehörigen Arbeiten aufzuzählen, ich nenne nur die von Weintraud[1]), Richter[2]), Kühnau[3]) Hess und Schmoll[4]) etc.; ich habe zudem schon bei der Besprechung der Ausscheidung und der Einwirkung der aufgeführten Medikamente etc. auf die Leucocyten Erwähnung gethan. So weit sich die Versuche auf Nukleïn resp. nukleinhaltiges Material beziehen, haben die Autoren bis auf Umber[5]) (bei 300 g Thymus) und Mayer[6]) das von Horbaczewski gefundene Resultat einer $\overline{Ur}$-Vermehrung bestätigen können. Die Versuche von Umber sind wegen der verwandten Methode von Ebstein nicht einwandsfrei, die als Alloxurkörperbestimmungsmethode angesehen werden muss. Desgleichen benutzte Mayer nur die nicht absolut zuverlässige Methode von Hopkins, ausserdem verwandte er nur 2 g Nukleïn. Man darf daher heute als feststehend annehmen, dass die Nukleïne eine Harnsäurevermehrung verursachen[7]).

Nur entsteht jetzt die Frage, entstammt die $\overline{Ur}$ dem

---

1) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 96. 190. Berl. klin. W. 95. 405.
2) Ztschr. f. klin. Med. 27. 291.
3) Ztschr. f. klin. Med. 28. 560 u. 32. 482.
4) Arch. f. exp. Pharm. u. Path.
5) Bei Klemperer 20.
6) D. med. W. 96. 186.
7) Minkowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 41. 390.

Nukleïn, das eingeführt wurde, oder erregt das eingeführte Nukleïn zunächst eine Leukocytose, und bildet sich aus dem Nukleïn der zerfallenden Leukocyten die $\overline{Ur}$? Horbaczewski hatte das letztere angenommen, dass die $\overline{Ur}$-Vermehrung in allen Fällen aus einer Vermehrung der Leukocyten entspringe, somit ein gewisser Parallelismus zwischen Leukocyten und $\overline{Ur}$-Bildung bestehe. Gegen diesen Schluss haben sich nun im Laufe der Zeit Bedenken mancherlei Art erhoben. Schon die Versuche Horbaczewskis selbst sind nicht so strikte beweisend, wie er wohl annimmt. Mit Recht macht Richter [1]) darauf aufmerksam, dass es auffällig erscheint, wenn die $\overline{Ur}$-Vermehrung gleichzeitig mit der Höhe der Leukocytose eintritt, man sollte doch erwarten, dass die $\overline{Ur}$-Vermehrung in Erscheinung tritt, wenn die Zahl der Leukocyten sinkt, d. h. die Leukocyten zerfallen. Man müsste dann schon, wie Richter betont, der Ansicht Löwits folgen, dass nämlich jeder Hyperleukocytose eine Hypoleukocytose voraufginge, die allerdings bei reichlichem Zellzerfall eine $\overline{Ur}$-Vermehrung machen könnte. In Horbaczewkis Versuchen tritt z. B. beim Pilocarpinversuch gleichzeitig mit der Leukocytose die Vermehrung der $\overline{Ur}$ ein. Kühnau [2]) und wir [3]) haben denn auch in der That meist gefunden, dass die Harnsäurevermehrung der Leukocytose folgt. Aber selbst in den Versuchen Kühnaus, der einer der eifrigsten Verteidiger der Horbaczewskischen Theorie ist, stimmt das nicht immer, z. B. bei dem ersten Versuch [4]) gleich am 13. Mai etc. Dass die Zahlen nicht genau korrespondieren, d. h. wenn die Leukocyten um eine bestimmte Zahl abnehmen, dafür auch wieder eine ganz bestimmte Menge $\overline{Ur}$ mehr gebildet wird, hat ja wohl niemand erwartet, ebensowenig darf es auffällig erscheinen, dass Menschen mit durchschnittlich gleicher Leukocytenzahl nicht die gleiche Menge $\overline{Ur}$ ausscheiden, da man

[1]) Ztschr. f. klin. Med. 27. 295.
[2]) Ztschr. f. klin. Med. 28. 560.
[3]) D. Arch. f. klin. Med. 42. 247.
[4]) Ztschr. f. klin. Med. 32. 484.

aus dem Leukocytengehalt einer Stelle der Peripherie nicht auf die Gesamtmenge der Leukocyten des Körpers schliessen darf. Wohl aber muss es Bedenken erregen, wenn trotz sehr hoher Leukocytenzahlen die Harnsäurevermehrung ausbleibt, wie bei Wey[1], und besonders in dem Falle von Kühnau und Weiss[2], wo durch Pilokarpininjektion eine Pseudoleukämie in Leukämie überging, aber trotz der enorm hohen Leukocytenzahlen doch keine Erhöhung der $\overline{Ur}$ eintrat. Das gleiche bemerkte auch Mayer[3] nach Nukleïn, der erzeugten Leukocytose folgte keine $\overline{Ur}$-Steigerung, und umgekehrt beobachtete er eine $\overline{Ur}$-Vermehrung ohne Leukocytose. Mit Recht weist ferner Kühnau[4] darauf hin, dass man bei seinem Fall von Leukämie, wo die Zahl der Leukocyten bedeutend höher war als bei der Pneumonie, auch höhere $\overline{Ur}$-Werte hätte erwarten müssen. Man könnte dagegen nur einwenden, dass die Leukocyten nicht gleichwertig sind, für die $\overline{Ur}$-Bildung können doch nur die reifen Leukocyten in Frage kommen. Ferner konnte Monaco[5] bei dem Hungerkünstler Succi während der Hungerperiode keinen Parallelismus zwischen Harnsäure und Leukocyten konstatieren. Ebensowenig konnten Krüger und Jacob[6] einen Parallelismus zwischen den beiden Faktoren entdecken (die Begründung ihrer Einwendungen kann ich zwar nicht vollkommen anerkennen). Auch Stroux[7] und Levison[8] haben bei ihren Untersuchungen verschiedentlich den Parallelismus vermisst. So muss angesichts dieser negativen Befunde die Theorie, dass Harnsäure und Leukocyten parallel gehen, doch eine gewisse Einschränkung erfahren. Als erwiesen darf man es vollends ansehen, dass die Harn-

[1]) Arch. f. klin. Med. 57. 298.
[2]) Ztschr. f. klin. Med. 32. 492.
[3]) D. med. W. 96. 186.
[4]) Ztschr. f. klin. Med. 28. 560.
[5]) Schmidts Jahrb. 252. 109.
[6]) Du Bois, Arch. 94. 374.
[7]) Diss. Bonn 96.
[8]) Diss. Bonn 97.

säure auch aus den in der Nahrung eingeführten Nukleïnen entstehen kann, das beweisen die Versuche von Weintraud [1]), der bei der Thymusnahrung keine höhere Leukocytose fand als bei Fleischnahrung, gleichwohl erzielte er durch Thymus eine $\overline{\text{Ur}}$-Steigerung, die grösser war als bei Fleischnahrung. Dasselbe tritt in dem Versuch Richters [2]) zu Tage, wo nach (10 g) nukleïnsaurem Natron eine erhehlichere Steigerung der Harnsäure als der Leukocyten eintritt. Und endlich haben Hess und Schmoll [3]) gezeigt, dass nicht das Nukleïn in Form von Paranukleïn, sondern nur das basenhaltige Nukleïn eine Harnsäurevermehrung macht.

Jacob und Bergell [4]) haben die Frage nach der Bedeutung der Leukocytose bei Nukleïnnahrung auf anderem Wege nämlich durch den Phosphorstoffwechsel zu lösen versucht; indessen mit negativem Resultat, sie kommen aber dabei auch zu dem Schluss, dass die Rolle der Leukocytose bei der Steigerung der $\overline{\text{Ur}}$ durch Nukleïn nicht in Frage komme.

Man muss also doch wohl neben der einen Quelle der Harnsäure, den Leukocyten, eine zweite zulassen, die Nukleïne der Nahrung. Die Nukleïne brauchen nicht als solche eingeführt zu werden, sondern der Organismus ist im stande, auch aus anderem stickstoffhaltigen Material Nukleïne zu bilden. Dadurch erklärt sich die Thatsache, dass auch bei Milchnahrung Nukleïnbasen gebildet werden, wie Burián und Schur [5]) gezeigt haben.

Als dritte Quelle für die Harnsäure wird man meines Erachtens auch das Nukleïn der zerfallenden Gewebszellenkerne ansehen müssen; im normalen Zustande mag allerdings diese Quelle ausserordentlich spärlich sein besonders den reichlich zerfallenden Leukocyten gegenüber, aber in pathologi-

---

[1]) Berl. klin. W. 95. 405.

[2]) Ztschr. f. klin. Med. 27. 295.

[3]) Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 96. 330.

[4]) Ztschr. f. klin. Med. 35. 171.

[5]) Ztschr. f. phys. Chem. 23. 73.

schen Prozessen z. B. bei schnell fortschreitenden Phthisen und Carcinomen mit reichlichem Gewebszerfall wird sicher ein grösserer Anteil von Nukleïnen durch die zerfallenden Kerne geliefert werden. Dass z. B. auch die roten Blutkörperchen Nukleïn enthalten, ist anzunehmen und Köttnitz[1]) hat sogar auf den Zerfall derselben die $\overline{\text{Ur}}$-Vermehrung der Leukämie zurückgeführt.

Um es kurz zu wiederholen, haben wir 3 Quellen für die Harnsäure im Säugetierorganismus anzunehmen: Erstens die Leukocyten. Sie bilden unter bestimmten Verhältnissen die Hauptquelle, denn sonst wäre es nicht zu verstehen, dass bestimmte Mittel, die auf den Stoffwechsel scheinbar keinen anderen Einfluss haben als nur die Erzeugung einer Leukocytose, eine $\overline{\text{Ur}}$-Vermehrung machen. Zweitens die Nukleïne der Nahrung und zwar die Nukleïnbasen; dadurch erklärt sich vor allem die Zunahme der $\overline{\text{Ur}}$ bei nukleïnhaltigen Nahrungsmitteln. Und drittens die zerfallenden Gewebskerne; diese Quelle kommt wohl besonders nur in pathologischen Zuständen in Frage.

Das Nukleïn fällt nun im Körper der Spaltung und Oxydation anheim: je nachdem diese nun verläuft, werden wir das eine Mal mehr Harnsäure und das andere Mal mehr Xanthinbasen haben. Wo die Oxydation darnieder liegt, dürfte man füglich mehr Xanthinbasen erwarten als in den Fällen, wo sehr reger Stoffwechsel herrscht. Horbaczewski hat uns ja gezeigt, dass man vorwiegend Harnsäure erhält, wenn der Prozess mit Oxydation verläuft, dass aber die Xanthinbasen überwiegen, wenn die Oxydation gehindert wird. Nun ist der Organismus der Säugetiere im stande, eine ausgedehnte Oxydation zu bewerkstelligen, dadurch wird es verständlich, dass der Körper so viel Harnsäure und relativ wenig Xanthinbasen liefert. So könnte man nach Neumeister[2]) auch erklären, warum die Amphibien und Fische keine $\overline{\text{Ur}}$,

---

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 50. 403.

[2]) Lehrb. d. phys. Chemie 2. Teil 235. 1895.

sondern nur Xanthinbasen im Urin haben, da bei diesen Tieren die Oxydation gering ist. Immer ist aber dabei zu berücksichtigen, dass diese gemeinsame Vorstufe der $\overline{\mathrm{Ur}}$ und Xanthinbasen noch nicht nachgewiesen ist.

Wir haben bis jetzt nur davon geredet, dass die Zellen zerfallen müssen. Liegen denn zwingende Gründe dafür vor, das anzunehmen? Ich wüsste keinen. Man setzt vor allem ohne weiteres einen Zerfall der Leukocyten voraus, die von Gumprecht[1]) und Jacob und Bergell[2]) mitgeteilten Versuche geben doch zu denken, ob wirklich eine Leukolyse besteht, ähnlichen Zweifel hatte auch Richter[3]) geäussert. — Ich will dabei nicht daran erinnern, dass die Frage, ob es überhaupt eine Leukocytose giebt, doch keineswegs als erledigt erachtet werden kann, wenn die Annahme eines solchen sich als unrichtig herausstellen sollte, dann fällt auch zugleich die Horbaczewskische Theorie. — An zwei Thatsachen, nämlich die Befunde von Chrzonczewski und Pawlinoff[4]) und die von Neusser[5]), die allerdings nicht in allem von Futscher[6]) bestätigt sind, möchte ich hier erinnern. Wenn die von ihnen in der Zelle gefundenen Körnchen wirklich nukleïnähnliche Verbindungen (oder sogar $\overline{\mathrm{Ur}}$?) sein sollten, könnten sie dann nicht eventuell schon in der Zelle selbst zu $\overline{\mathrm{Ur}}$ oxydiert werden? Man könnte dafür als Beweis die Wirkung des Chinins auf die Harnsäure heranziehen, wenn man mit v. Noorden[7]) annimmt, dass dasselbe direkt auf die Zellen hemmend wirkt, zumal die Harnsäureverminderung nicht durch den Parallelismus mit den Lukocyten zu erklären ist (s. auch Richter).

---

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 57. 525.
[2]) Ztschr. f. klin. Med. 35. 171.
[3]) l. c.
[4]) Virch. Arch. 2. 166 u. 55. 174.
[5]) Wien. klin. W. 94. 39.
[6]) Cbl. f. inn. Med. 96. 985.
[7]) Du Bois, Arch. 94. 204.

Nach Spitzer[1]) kann der Kern selbst wieder die Oxydation übernehmen.

Gautier[2]) nimmt allerdings an, der Kern besitze nur synthetische und reduzierende Eigenschaften, das Protoplasma dagegen oxydierende.

Den Vorgang der Ausstossung der Harnsäure aus den Zellen würde man sich ähnlich vorstellen müssen, wie sie in den Nieren der Reptilien und Vögel erfolgt. Dass natürlich auch die zu Grunde gehenden Zellen noch $\overline{\text{Ur}}$ liefern, ist als sicher anzunehmen.

Der sich im Organismus abspielende chemische Prozess wird aber noch dadurch kompliziert, dass nicht alle $\overline{\text{Ur}}$ als solche ausgeschieden wird, sondern wiederum einer Oxydation — ob nachher oder direkt bei ihrer Bildung, lasse ich dahingestellt — verfällt. Man darf das wohl annehmen auf Grund jener bekannten Wöhlerschen Versuche, die so oft mit dem gleichen Resultat wiederholt sind, dass man nicht an ihrer Richtigkeit zweifeln darf, und wie das auch Weintraud[3]) durch Berechnung des eingeführten Nukleïns und der wieder ausgeschiedenen $\overline{\text{Ur}}$ zu beweisen sucht; warum aber nicht alle $\overline{\text{Ur}}$ weiter oxydiert, was, wie er betont, auffällig sei, darüber lässt sich zur Zeit noch nichts sagen. Andererseits könnten auch die Xanthinbasen noch weiter oxydiert werden zu Harnsäure. Dafür spricht, wie Mach[4]) meint, die von Kossel gefundene Thatsache, dass im Hunger die N-Basen nur sehr gering abnehmen. Vor allem aber darf als Beweis dafür herangezogen werden die Thatsache, dass es im Reagenzglase gelingt, Xanthinkörper in $\overline{\text{Ur}}$ überzuführen (Fischer und Sundwik S. 18) und die von Minkowski S. 43 durch Hypoxanthinfütterung erzielte Harnsäurevermehrung. Einen exakteren Beweis kann es kaum geben.

---

[1]) Pflügers Arch. 60. 303 u. 67. 615.

[2]) Bei Poehl, Ztschr. f. klin. Med. 26. 158.

[3]) Berl. klin. W. 95. 405.

[4]) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 24.

[5]) Ebenda 36. 128.

Mit dem eben Erörterten erledigt sich auch die Frage, kommt alle gebildete $\overline{Ur}$ zur Ausscheidung und dürfen wir ohne Einschränkung die Ausfuhrgrösse der $\overline{Ur}$ gleich der Bildungsgrösse setzen? Die Antwort darauf dürfte „nein" lauten, nach dem heutigen Stande der Kenntnisse über diesen Punkt müssen wir mit Lüthje[1]) annehmen, dass nur die $\overline{Ur}$ den Körper verlässt, die als solche am Nierenfilter anlangt, an der im Körper kreisenden $\overline{Ur}$ aber werden sicher noch Oxydationsvorgänge stattfinden. Wie gross dieser Umsatz ist, darüber können wir zur Zeit nicht einmal Vermutungen aufstellen. Wohl aber können wir vermuten, wo diese Oxydation hauptsächlich erfolgt. Da die Leber heute noch als Harnstoff bildendes Organ angesehen wird, so scheint es mir plausibel, dass dort auch sowohl ein Teil der im Blute zirkulierenden als auch besonders der aus den bei der Darmarbeit beteiligten und zerfallenden Lymphzellen entstehenden Harnsäure in Harnstoff umgesetzt wird. Heynius und Stokvis[2]) glauben dies bewiesen zu haben, was Münzer[2]) allerdings bezweifelt. Ich glaube nicht, dass man, wie Neumeister[3]) schreibt, die von Hahn und Nencki[4]) gefundene Thatsache, dass nach Anlegung der Eckschen Fistel mehr Harnsäure ausgeschieden wird, als Beweis für die Harnsäure zerstörende Thätigkeit der Leber anführen kann, sonst müsste die $\overline{Ur}$ während des Versuchs doch wohl dauernd vermehrt sein, so aber nimmt sie allmählich wieder bis zur Norm ab, wenn die Tiere lange genug leben. Die gleichzeitige Ligatur, wie Neumeister betont, der Leberarterie beweist nichts. Die Harnsäurevermehrung ist wohl auf die Operation resp. die dadurch entstehende Leukocytose zu beziehen, wie diese Autoren auch annehmen. Auf die Leukocytose ist auch die $\overline{Ur}$-Vermehrung in Liebleins[5]) Versuchen zu beziehen. Die Versuche be-

---

[1]) Arch. f. Verdauungskrankh. 97.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 36. 399.

[3]) Lehrb. 2. T. 236.

[4]) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 36. 136 u. 37. 49.

[5]) Ebenda 33. 318.

weisen aber auch deswegen nichts, weil bei den menschlichen Leberkrankheiten keine $\overline{\mathrm{Ur}}$-Verminderung gefunden worden ist (S. 55).

B. Ort der Harnsäurebildung.

Die älteren Autoren nahmen auf Grund der durch die Salzsäuremethode gewonnenen Resultate, dass bei Nierenkrankheiten keine Harnsäure ausgeschieden werde, an, dass die Niere mithin die Bildungsstätte der $\overline{\mathrm{Ur}}$ sei. Diese dann längst vergessene Annahme hat, wie es so oft in der Medizin geschieht, eine Auferstehung durch Kolisch[1]) erlebt, der wenigstens die Nieren als die Hauptbildungsstätte ansah — wieder auf Grund einer falschen Methode. Inzwischen darf man die Theorie Kolischs als abgethan betrachten, wenn auch Fodor[2]), glaubt für die Annahme eine Stütze darin gefunden zu haben, dass man bei Nephritis stets $\overline{\mathrm{Ur}}$ im Blute nachweisen kann. Ich verweise dabei, abgesehen von den negativen Resultaten bei Nierendurchblutung von Abeles[3]) und anderen experimentellen Versuchen, auf den Versuch Weintrauds[4]), der durch Tymusdarreichung auch bei Nephritis eine $\overline{\mathrm{Ur}}$-Vermehrung erzielte. Dann hat man daran gedacht, dass ähnlich wie bei den Vögeln, die Leber die Hauptbildungsstätte sei, indessen spricht, wie Horbaczewski[5]) bemerkt, der Umstand gegen diese Annahme, dass bei der Lebercirrhose die Harnsäureausscheidung nicht erheblich abnimmt. Auch die Milz hat man als Bildungsstätte herangezogen. Es spricht auch einiges dafür, dass in ihr Leukocyten zerfallen und sich daraus $\overline{\mathrm{Ur}}$ bildet (s. Horbaczewski)[5]). Keineswegs ist sie aber die einzige Bildungsstätte, das beweist ein Fall Monacos[6]), wo trotz Milzexstirpation

---

[1]) Wien. klin. W. 95. 787.

[2]) Cbl. f. inn. Med. 95. 865.

[3]) Arch. f. exp. Pharm. u. Pathol. 24.

[4]) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 191.

[5]) Sep.-Abdr. 32 u. 38.

[6]) Schmidts Jahrb. 252. 109.

die Harnsäure nicht erheblich abnahm, und die Beobachtung Stadthagens[1]), dass bei Milzhypertrophie keine Ūr-Vermehrung einzutreten braucht. Und wenn Weintraud[2]) angiebt, dass auch die Darmschleimhaut Harnsäure zu bilden im stande sei, wie auch Brandenburg[3]) die Ūr-Bildung mit der Darmthätigkeit in Zusammenhang bringt, so dürfen wir wohl mit ihm schliessen, dass „es ganz verfehlt zu sein scheint, die Ūr-Bildung einem bestimmten Organe übertragen zu wollen und eine spezifische Thätigkeit bestimmter Zellgruppen für sie in Anspruch zu nehmen". Ueberall im Körper, wo Zellen zerfallen, wird sich Ūr bilden können. Da in den lymphoiden Apparaten und Drüsen die meisten Zellen zu Grunde gehen so wird naturgemäss dort auch die meiste Ūr entstehen.

Anhang. Die Harnsäurebildung bei den Vögeln.

Scharf zu trennen hat man bekanntlich zwischen der Bildungsweise und der Bildungsstelle der Harnsäure bei den Säugetieren einerseits und bei den Vögeln andererseits (s. S. 77). Die Harnsäure spielt bei den Vögeln eine ganz andere Rolle, sie ist gleichbedeutend mit dem Harnstoff der Säugetiere. Was zunächst die Bildungsweise anbetrifft, so haben wir zwei Quellen für die Ūr zu unterscheiden. Die erste und Hauptquelle besteht in einer Synthese aus Ammoniak und einem unbekannten Symptomenkomplexe (Glykokoll, Milchsäure, Bunge[1]). Und diese Synthese findet möglicherweise in der Leber statt resp. reguliert die Leber die Synthese in irgend einer Weise, das hat Minkowski[2]) unentschieden gelassen. Daneben muss noch eine zweite Quelle bestehen, wie die Versuche Minkowskis lehrten, da selbst längere Zeit nach Leberexstirpation die Harnsäure aus dem Urin nicht verschwand. Und diese besteht wohl wie bei den Säugetieren dann hauptsächlich nur in den Leukocyten und den übrigen zerfallenden Zellen. Die Nahrung wird bei Minkowskis Versuchstieren nicht in Frage kommen, da die Tiere nach der Operation kaum fressen, wohl aber bei normalen Tieren.

---

[1]) Virch. Arch. 109. 390.

[2]) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 96. 192 und Du Bois, Arch. 95. 382.

[3]) Berl. klin. W. 96. 137.

[4]) Lehrb. 336.

[5]) Arch. f. exp. Pharm. u. Pathol. 21. 86.

Bei der Erwähnung der Minkowskischen Versuche ist auch zugleich das, was wir über die Bildungsstätte der $\overline{Ur}$ bei den Vögeln wissen, angedeutet; absolut sicher ist zwar durch die Versuche nicht erwiesen, dass die Leber die Hauptbildungsstätte ist, aber es ist indessen doch sehr wahrscheinlich gemacht. Dass es die Niere nicht ist, das ist durch die Versuche Chrzonczewskis und Pawlinoffs sowie Schröders[1]) zur Genüge bewiesen. Betreffs der Milz als Bildungsstätte gilt dasselbe, was von ihr bei der Besprechung derselben Verhältnisse bei den Säugetieren gesagt wurde, nämlich dass sie nur so weit in Frage kommt, als in ihr höchst wahrscheinlich viel Leukocyten eingeschmolzen werden.

---

[1]) Du Bois, Arch. 1880. Supplbd. 113.

IV. Kapitel.

Pathologie der Harnsäure.

A. Die Harnsäurediathese.

Es wird in den nachfolgenden Abschnitten viel von der harnsauren Diathese die Rede sein, die scharf zu trennen ist von der oben erwähnten Uricacidämie S. 28. Die Ansichten über das, was man unter einer Harnsäurediathese zu verstehen hat, und ob eine solche vorkommt, weichen sehr von einander ab. Ebstein[1]) versteht „unter harnsaurer Diathese diejenige krankhafte Disposition des Menschen, infolge deren ohne nachweisbare sonstige funktionelle oder organische, primäre Störungen, insbesondere auch ohne jede Atmungsinsufficienz mehr Harnsäure als normal gebildet wird“. Proteus[2]) bezeichnet als harnsaure Diathese die Neigung des Organismus zur Bildung von harnsauren Konkrementen in der Niere und Blase und unter Gicht den Zustand, bei dem sich innerhalb der Blut- und Lymphbahn Biurate ablagern. Horbaczewski sucht zu beweisen, dass eine reine Harnsäurediathese nicht vorkommen kann, es müssten, da die Xanthinbasen dieselbe Quelle hätten, auch die Xanthinbasen mehr oder weniger dabei vermehrt sein. Andere Autoren halten die Harnsäurediathese für unbewiesen, ohne dass sie aber eine befriedigende

---

[1]) Harnsteine 162.

[2]) Cbl. f. inn. Med. 94. 253.

[3]) Separatabdr. 47.

Erklärung für die vermehrte Harnsäurebildung, die man, wie in den nächsten Abschnitten gezeigt werden wird, postulieren muss, geben können. Es wäre Aufgabe weiterer Untersuchungen, zu ergründen, woher diese Harnsäurevermehrung kommt, ob es sich um eine pathologische Leukocytose resp. Leukolyse handelt, um einen pathologischen Gewebszerfall oder einen abnorm verlaufenden Stoffwechsel. Vorläufig muss man jedenfalls das Vorkommen einer harnsauren Diathese anerkennen.

B. Harnsäureinfarkt der Neugeborenen.

Bereits auf S. 27 habe ich angegeben, dass der Harnsäureinfarkt der Neugeborenen den Uebergang von einem physiologischen zu einem pathologischen Zustand darstellt. Bis heute ist der Streit darüber, ob man den Infarkt als physiologisch oder pathologisch auffassen muss, noch nicht entschieden, die neueren Autoren neigen allerdings mehr dazu, ihn als einen normalen anzusehen. Entsprechend der einen oder anderen Ansicht darüber sind auch die Angaben über die Häufigkeit des Infarktes wechselnd. Ebstein[1]), der ihn für etwas Pathologisches hält, nimmt an, dass er höchstens bei 47 % der gestorbenen Neugeborenen gefunden werde, und bei den am Leben bleibenden Neugeborenen in einem noch geringerem Prozentsatz vorkäme. Flensburg[2]) dagegen scheint anzunehmen, dass der Infarkt bei allen Neugeborenen vorkommt, jedenfalls hält er ihn für physiologisch, da er in allen seinen 20 Fällen die „Elemente" desselben im Urin der Neugeborenen nachweisen konnte. Immerhin ist so viel sicher, dass der Zustand, wenn auch in den meisten Fällen ohne jede Gefahr für den Träger verläuft, doch in einzelnen schwere Störungen, ja selbst tödliche Erkrankungen nach sich ziehen kann.

---

[1]) Harnsteine 79.

[2]) Cbl. f. d. med. W. 94. 965.

Makroskopisch erscheint der Infarkt aus radiär verlaufenden hellen, sich von der dunkelrot gefärbten Marksubstanz deutlich abhebenden Streifchen bestehend. Dieselben beginnen meist an der Papille und ragen ungleich weit in die Marksubstanz hinein, wie die Streifchen auch ganz ungleichmässig über die Niere verteilt sind. Dieselben Konkrementmassen, die sich in der Niere finden, liegen zum Teil auch auf der Oberfläche der Papillen und in den Kelchen und im Becken. Mikroskopisch sieht man, dass die Massen, verschieden gefärbt sind, besonders je nachdem sie von dem Bilirubininfarkt begleitet sind oder nicht, mehr rot oder mehr gelblich, und in den geraden Harnkanälchen liegen. Sie bestehen vorwiegend aus Kügelchen, von denen sich einzelne auch in den gewundenen Kanälchen der Rinde zeigen. Teilweise liegen sie auch in Hohlräumen der Niere, die ursprünglich Sammelröhren gewesen sein müssen. Nach Ebstein[1]), der diese Bildungen am eingehendsten studiert hat, gleichen die erwähnten Kügelchen den Harnkügelchen der Vögel; sie bestehen wie diese aus einem Eiweissgerüste, in das sich die Harnsäure als solche nicht als Ammonsalz amorph ablagert, die Gegenwart der Eiweisssubstanz hindert die krystallinische Abscheidung. Das Eiweissgerüst entsteht aus den infolge der Giftwirkung der vermehrt gebildeten Harnsäure zu Grunde gegangenen Epithelzellen, wie denn auch in den Epithelreihen der gewundenen Rinderkanälchen, wohin die Bildung der Kügelchen zu verlegen ist, Defekte zu finden sind.

Die neueren Autoren stellen sich die Entstehung anders vor. Flensburg[2]) betont, dass der Harn aller Neugeborenen Eiweiss enthalte; diese albuminoide Abscheidung soll von den Epithelien der Tubuli contorti erfolgen. Ribbert[3]) hat dann bestätigt, dass sich im Harne von fast allen Neugeborenen (sowie auch vom Fötus) Eiweiss nachweisen lasse, nach ihm stammt

---

[1]) l. c. 62 ff.

[2]) l. c.

[3]) Virch. Arch. 98. 527.

dasselbe aus den Glomerulis, ohne dass die Zellen derselben wesentlich verändert wären. Dies Eiweiss, das sich seiner Natur nach von dem von Ebstein[1]) angenommenen sehr unterscheidet, soll sich dann nicht mit Harnsäure sondern mit harnsaurem Ammon inkrustieren. Und zwar soll das Ammonurat das Quadriurat sein, wie Flensburg[2]) nach einer Analyse von Sjöquist angiebt.

Ueber die Ursache der Infarktbildung giebt meines Erachtens die Horbaczewskische Theorie eine gute Erklärung ab. Die vermehrte Harnsäurebildung hängt wohl ohne Zweifel mit der in den ersten Tagen nach der Geburt vorhandenen Leukocytose zusammen. Die Menge der gebildeten Harnsäure wird bei dem Neugeborenen selbstverständlich ebenso individuell verschieden sein, wie bei den Erwachsenen (S. 31).

Wenn ferner zugegeben werden muss, dass die Harnsekretion besonders in den ersten Tagen sehr gering ist, so wird man leicht verstehen, wie Reusing[3]) gerade darin einen Grund für die Infarktbildung sucht, indem er sagt, die Harnmenge genüge nicht zur Ausschwemmung der Harnsäure. Als Beweis dafür führt er an, dass bei den von der Mutter gestillten Kindern die Urinsekretion geringer sei als bei den künstlich genährten, und dass dementsprechend bei den ersteren der Niereninfarkt häufig sei, bei den letzteren dagegen zur Ausnahme gehöre. So erklärt sich zwanglos die Thatsache, dass der Infarkt zwischen dem 2. und 14. Lebenstage am häufigsten ist (Orth)[4]). Es steht auch damit nicht im Widerstreit, dass schon beim Fötus solche Infarkte vorkommen. Auch die Thatsache, dass er nicht bei allen Neugeborenen gefunden wird, erklärt sich leicht, wenn man nur annimmt, es sei gerade bei diesen die Harnsäurevermehrung geringer wie bei den anderen, dagegen die Harnsekretion

---

[1]) l. c.
[2]) l. c.
[3]) Schmidts Jahrb. 249. 9.
[4]) Lehrb. d. pathol. Anat. II. 1. 171.

stärker. Ebstein[1]) hat darauf aufmerksam gemacht, dass sich schon in dieser Mehrbildung von Harnsäure bei einzelnen Neugeborenen die ersten Zeichen der uratischen Diathese geltend machen können[2]).

Als Beweis dafür wäre vielleicht die Thatsache anzusehen, dass sich bei einzelnen Föten bereits Ūr-Infarkte bilden.

Harnsäureinfarkte bei Erwachsenen.

Die Harnsäureinfarkte, abgesehen von den später zu besprechenden gichtischen, sind bei Erwachsenen selten. Ebstein[3]) giebt an, sie niemals beobachtet zu haben, auch Neuberger[4]) hat sie nur in wenigen Nieren gefunden, die Infarkte waren auch nur mikroskopisch sichtbar. Nach Neuberger färben sich diese Infarkte mit Hämatoxylin nicht (im Gegensatz zu Kalkinfarkten). Nur bei einer Krankheit werden die Harnsäureinfarkte mehrfach angetroffen, nämlich bei der chronischen Leukämie und verwandten Zuständen. So erwähnt Ebstein einen Fall von Lymphadenoma mediastini bei einem 5jährigen Knaben, dessen Nieren typische Infarkte zeigten, Fälle von Leukämie mit denselben sind von Virchow[5]) zuerst beobachtet, auch Orth[5]) hat solche ähnliche Ablagerungen dabei gesehen. Es hat dieser Befund nichts Auffälliges mehr, seitdem wir über die Entstehung der Harnsäure aus den Leukocyten unterrichtet sind. Minkowski[6]) erhielt

---

[1]) l. c. 80.

[2]) Auf die kürzlich erschienene Arbeit von Spiegelberg (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 41. 428) konnte ich leider hier nicht mehr eingehen; ich halte Spiegelbergs Ansicht für falsch und werde an anderer Stelle darauf zurückkommen. Richtig ist allerdings, wie mich Versuche belehrten, und das ist beachtenswert, dass man bei kleinen Hunden durch Harnsäureinjektion Ablagerungen in den Nieren erzeugen kann.

[3]) l. c. 85.

[4]) Cbl. f. d. med. W. 91. 531.

[5]) Orth l. c. 172.

[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41. 410.

durch Fütterung mit Adenin ähnliche Ablagerungen von Harnsäure in den Nieren von Hunden wie Ebstein und Nicolaier bei Kaninchen (S. 76), die mit entzündlichen Veränderungen der Nierenepithelien einhergingen. Bis jetzt war es weder durch Fütterung mit $\overline{\text{Ur}}$ selbst noch mit Nukleïnsäure oder Hypoxanthin möglich, solche Ablagerungen zu erzeugen. Mit Recht betont daher Minkowski, dass Harnsäureablagerungen zu stande kommen könnten unabhängig von der Menge der $\overline{\text{Ur}}$, der Konzentration des Harnes und seiner Acidität, dass vielmehr andere Bedingungen massgebend sind. Und diese Bedingungen sind sie vielleicht eine Schädigung der Nierenepithelien, wie analog zur Entstehung der Konkremente ein Katarrh (S. 101) nötig ist?

C. Konkrementbildung aus Harnsäure.

Bekanntlich ist es gerade die Harnsäure, die am häufigsten zur Konkrementbildung Anlass giebt; über 80 % aller Steine bestehen aus Harnsäure. Und zwar kann sie bei der Bildung derselben in verschiedener Weise beteiligt sein, einmal entweder als „freie“ Säure oder als Salz, ferner kann sie den ganzen Stein bilden oder sie giebt nur den Kern desselben ab, oder sie baut mit anderen Steinbildnern schichtweise wechselnd den Stein auf. Auch in dem Aufbau selbst lassen sich wiederum nach Ebstein[1] 3 Typen unterscheiden: 1. der konzentrisch schalige, radialfaserige Aufbau, 2. der wirr krystallinische Typus und 3. der durch eine Kombination der beiden erstgenannten Arten entstehende Typus. Was aber den harnsauren Konkretionen vom Sand bis zum grössten Stein gemeinsam ist, das ist das Eiweissgerüst. Es liegt ausserhalb des Rahmens der Arbeit hier eine genaue Beschreibung der Harnsteine zu liefern, uns kann hier nur die Ursache und die Art der Entstehung der Steine interessieren.

---

[1] Harnsteine 37.

Wir sind auch heute noch nicht in der Lage, eine allgemein anerkannte Ursache für die Harnsteinbildung anzugeben. Es lag ja natürlich nichts näher, als dass man einmal die Schwerlöslichkeit der Harnsäure heranzog und ferner meinte, dass ausserdem auch schon im Körper dieselben Momente wirksam sein könnten, die ausserhalb des Körpers die Sedimente erzeugten. Sobald aber nun im Nierenbecken z. B. ein Niederschlag von Uraten oder von der Harnsäure selbst vorhanden sei, so sei damit die Ursache zur Steinbildung gegeben, indem die entstandenen Sedimente die Kerne der Steine bilden sollten.

Als Hauptmomente betrachtete man ausser der Schwerlöslichkeit der $\overline{\text{Ur}}$, die noch dazu durch eine vermehrte Harnsäurebildung unterstützt würde, die Verminderung der Urinmenge, die Abnahme der Temperatur, die saure Harngährung und den Mangel an Harnfarbstoffen. Aehnliche Vorstellungen über die Ursache der Steinbildung haben noch Pfeiffer[1]), der eine für die Gicht und Lithiasis charakteristische „Ausscheidbarkeit der Harnsäure“ postuliert und Rosenfeld[2]), der besonderes Gewicht auf „die primäre Fällung der Harnsäure“ legt. Einzelne Autoren haben eine besondere rauhe, scharfe oder spiessige Krystallform der ausfallenden Harnsäure als ursächliches Moment angeschuldigt. Die Folge dieser Anschauung war, dass man besondere Lebensweisen, die das eine oder andere der angegebenen Momente begünstigen sollte, für die Steinbildung verantwortlich machte. Erst Ebstein[3]) hat uns gelehrt, wie viel oder wie wenig auf diese ursächlichen Momente zu geben ist. Durch seine Untersuchungen ist uns die Ursache der Steinbildung durchsichtiger geworden. Ebstein betrachtet als die „Conditio sine qua non“ der Konkrementbildung die harnsaure Diathese, und führt neben anderen Gründen hauptsächlich das Nebeneinandervorkommen

---

1) Berl. klin. W. 92. 383.

2) Cbl. f. inn. Med. 95. 673.

3) l. c. 130.

von Gicht und harnsauren Steinen an, und bemerkt dazu, dass zwei Prozesse, der harnsaure Infarkt der Neugeborenen und die Gichtniere als zur Steinbildung disponierend anzusehen sind. Freilich ist auch der Zusammenhang zwischen Gicht und Harnsteinen nicht von allen Autoren anerkannt, selbst namhafte Gelehrte wie Virchow, Fürbringer[1]) etc. können einen solchen nicht anerkennen, ohne indessen absolute Gegenbeweise zu erbringen. Dass nicht alle Menschen mit Uratdiathese Nierensteine bekommen, was man immer wieder betont, liegt meines Erachtens daran, dass die zweite Bedingung, die nach Ebstein zum Aufbau von Konkrementen selbst der kleinsten Art absolut erforderlich ist, nämlich das zur Bildung des organischen Gerüstes erforderliche Eiweiss fehlt. Nur so kann man es auch erklären, dass bei Leukämikern, die doch enorme Mengen von $\overline{\text{Ur}}$ ausscheiden können, nicht häufiger harnsaure Konkremente vorkommen — im ganzen kommen übrigens harnsaure Konkremente häufiger bei der Leukämie vor, als man gewöhnlich annimmt. Damit erscheint die klinisch feststehende Thatsache, dass die Lebensweise von Einfluss auf die Harnsteinbildung ist, in etwas anderem Lichte; die Wirkung derselben beruht nicht darin, dass sie das eine oder andere Moment beeinflusst, wie oben angedeutet ist, sondern vielmehr darin, dass durch die verschiedene Ernährungsweise die harnsaure Diathese gebessert oder verschlechtert, und so indirekt die Gefahr der Steinbildung vergrössert oder verringert wird.

Die klinischen und experimentellen Studien Ebsteins haben auch Aufschluss über die Entstehung der Konkremente gegeben. Die von Ultzmann[2]) vertretene Ansicht, dass es sich bei der Bildung der Steine nicht um eine einfache Agglomeration der Sedimentbildner handele, die etwa mittels eines organischen Kittes zusammengehalten werden, sondern dass dieselben wirkliche Massenkrystallisationen darstellen, dürfte

---

[1]) D. med. W. 90. 128.

[2]) Bei Ebstein, Harnsteine.

kaum mehr haltbar sein, wie Ebstein nachgewiesen hat. Vor kurzem hat zwar Moritz und nach ihm Mendelsohn[1]) diese Ultzmannsche Theorie, wie mir scheint mit wenig Glück wieder zu beleben versucht. Ich habe mich bemüht, a. a. O.[2]) auseinander zu setzen, dass von dieser neuen Theorie dasselbe gilt, was von der Ultzmannschen gesagt ist, selbst wenn sich die in den Harnsäurekrystallen enthaltenen „Schatten" als eiweissartig erweisen sollten, darf schlechterdings eine „Massenkrystallisation" im Sinne Ultzmanns, d. h. ein Aneinanderlagern kleinster Teilchen ohne organische Zwischensubstanz, nach den Untersuchungen über das organische Gerüst der Steine nicht mehr anerkannt werden. Minkowski[3]) ist ebenfalls der Ansicht, „dass diesen Schatten eine besondere Bedeutung bei dem Zustandekommen der Konkretionen beizulegen sei, erscheine in keiner Weise bewiesen". Man hat sich den Vorgang der Bildung der Konkremente nach Ebstein etwa folgender Art vorzustellen. Um einen sogenannten Kern, der den äusseren Anlass zur Steinbildung giebt, lagert sich entweder konzentrisch oder in unregelmässigen, teils grösseren, teils kleineren Klümpchen das organische Material, und dies wird damit „Träger für die übrigen steinbildenden Substanzen, welche dem Konkremente die Härte und Festigkeit geben, indem durch sie das Gerüst petrifiziert wird".

Der Kern kann durch die verschiedensten Körper gebildet werden, wie Epithelzellen, Fibrin, Parasiten, fremde von aussen in die Harnwege gelangte Stoffe etc. Selbstverständlich können auch einmal Harnsäurekrystalle oder harnsaure Salze, die in den Harnwegen ausgefallen sind, solche Kerne abgeben. Die Steine entstehen aber dann immer nur, wenn gleichzeitig ein entzündlicher Prozess in den Harnwegen besteht, der das Eiweissgerüst liefert. In

---

[1]) S. o. S. 75.

[2]) Virch. Arch. 153. 98.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41. 413.

weitaus den meisten Fällen besteht dieser entzündliche Prozess in einem einfachen epithelialen Katarrh, er kann aber auch in der geringeren Anzahl von Fällen in einem eitrigen Katarrh bestehen. Dass die mit Nekrosen einhergehenden und dadurch Eiweiss liefernden Infarktbildungen bei Neugeborenen und die Gichtniere Anlass zur Steinbildung geben können, ist erwähnt.

D. Gicht.

Selten ist über einen Gegenstand so viel diskutiert als über die Rolle, welche die Harnsäure in dem gichtischen Prozesse spielt. Bald wurde sie als die alleinige Urheberin der Gicht angeklagt, bald sollte sie nur indirekt schuld sein an dem Elend des Gichtikers, bald wurde sie als vollkommen, gleichgültig dabei bezeichnet. Und niemand wird zugeben, dass heute die Frage als erledigt anzusehen ist. Es kann nicht in meiner Absicht liegen hier alle Theorien über die Gicht auch nur zu streifen. Die Punkte, welche uns hier beschäftigen müssen sind 1. das Verhalten der $\overline{\text{Ur}}$ in den Körpersäften und ihre Ausscheidung, 2. die harnsauren Ablagerungen in dem Körper und 3. die Harnsäure als Materia peccans des gichtischen Prozesses.

Was zunächst das Verhalten der Harnsäure in den Körpersäften anlangt, so ist schon betont worden, dass bereits von Garrod[1]), wenn auch zum Teil mit einer wenig geeigneten Methode, seiner sogenannten Fadenprobe eine Vermehrung der $\overline{\text{Ur}}$ im Blute Gichtkranker erwiesen ist (s. auch S. 28). Der Befund von $\overline{\text{Ur}}$ im gichtischen Blute ist von Klemperer[2]), Magnus-Levy[3]) konstant erhoben und Salomon[4]) konnte sie zwar in anfallsfreien Zeiten bei Gicht nicht nachweisen, wohl aber während des Anfalles. Es ist auch schon ange-

[1]) l. c.

[2]) Gicht 5.

[3]) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 98. 266.

[4]) Ztschr. f. phys. Chem. 78. 65.

deutet, dass das Vorkommen von $\overline{Ur}$ im Blute nichts Pathognomonisches für Gicht hat, sondern auch bei anderen Erkrankungen konstatiert ist. Dass die Harnsäure bei Gichtikern im Schweiss gefunden ist, wurde erwähnt, v. Noorden[1]) konnte sie allerdings im Schweisse nicht entdecken.

Garrod will sie auch in Ex- und Transsudaten nachgewiesen haben. Alle diese Thatsachen beweisen, dass der Organismus mit Harnsäure überschwemmt ist.

Woher kommt dieser Ueberschuss im Blute etc.? und wie entledigt sich nun der Körper desselben? Die einfachste Erklärung für die Vermehrung der $\overline{Ur}$ im Blute wäre die, dass man annimmt, die Nieren des Gichtikers sind nicht im stande die gebildete Harnsäuremenge auszuscheiden, dadurch wird allmählich immer mehr davon im Körper zurückgehalten und diese schlägt sich nun in den Geweben nieder. In der That ist diese Annahme auch von den Autoren zum Teil zur Erklärung der Gicht aufgestellt. Vor allem ist es Levison von den neueren Autoren, welcher immer wieder die Schrumpfniere als die Ursache der Harnsäureretention herbeizieht. Indessen lassen sich zwei Gründe dagegen anführen: 1. bei der Schrumpfniere wird ebensoviel $\overline{Ur}$ ausgeschieden wie normal und 2. ist die Schrumpfniere, besonders auch die Niere Gichtkranker im stande noch grössere Mengen aus dem Körper zu entfernen (S. 57). Zudem ist die Ansicht dadurch schon zu widerlegen, dass bei weitem nicht alle Gichtiker Schrumpfnieren haben. Es bleibt somit nur eine Möglichkeit, dass es sich hier nicht um eine allgemeine Retention der Harnsäure handeln kann, sondern man muss wohl eine dauernde Mehrbildung derselben annehmen, die ihre Ursache in der harnsauren Diathese hat. — Den Grund, den Magnus-Levy gegen eine Retention der $\overline{Ur}$ anführt, dass sich nämlich während des akuten Gichtanfalles keine Vermehrung derselben im Blute nachweisen lasse, kann ich nicht für absolut stichhaltig erachten, es könnte die Harnsäure sich doch in den

---

[1]) Lehrb. 437.

Geweben bereits zu Beginn des Anfalls abgelagert haben. — Die Vermehrung der Harnsäure braucht auch nicht durch eine Leukocytose bedingt zu sein, wie gefordert ist, ich habe ja darauf hingewiesen, dass es ausser den Leukocyten noch andere Quellen für die $\overline{Ur}$ giebt, die harnsaure Diathese erklärt die Vermehrung ja zur Genüge. Eine Vermehrung der Harnsäurebildung müssen wir aber bei der Gicht postulieren. Mit Recht betont v. Noorden, dass „gegenüber den zweifelhaften Beziehungen der Gicht zu den Uraten des Harns und des Blutes die bald geringen, bald mächtigen Harnsäureablagerungen in Knorpeln, Gelenkkapseln, Sehnen, Muskeln, Haut etc. als echte Kinder der gichtischen Diathese imponieren". Woher sollten diese Ablagerungen aber kommen, wenn, wie heute von allen Seiten betont wird, sich die Harnsäureausscheidung bei den Gichtikern in denselben Grenzen bewegt wie bei Gesunden und gleichwohl die Ablagerungen zu stande kommen. Es muss dabei doch eine gewisse Retention vorhanden sein, die aber nur lokal und nicht allgemein sein kann aus den oben angegebenen Gründen. Am einfachsten erklärte sich der Vorgang nach Ebsteins Theorie derart, dass wir infolge der harnsauren Diathese eine Vermehrung der $\overline{Ur}$ annehmen, deren Bildung zum Teil an perversen Orten statthaben mag, dies Plus von Harnsäure gegenüber der bei Gesunden gebildeten Menge wird durch eine lokale Stauung an den Prädilektionsstellen der Ablagerungen festgehalten, die übrige Harnsäuremenge aber wird ausgeschieden; daher erscheint sie auch in normaler Menge im Urin und Schwankungen vor und nach dem Anfall brauchen sich im Harne nicht zu zeigen, wie das von Garrod behauptet und von anderen auch bestätigt wurde, z. B. kürzlich gab His[1]) noch wieder an, dass die $\overline{Ur}$ im Harn vor dem Anfall abnehme und nach demselben zunehme und Magnus-Levy[2]), dass auf der Höhe des akuten Gichtanfalls eine Vermehrung derselben eintrete.

---

[1]) D. med. W. 96. 186.
[2]) Berl. klin. W. 96. 389.

Die meisten anderen Beobachter wie Vogel[1]), Camerer[2]), Schmoll[3]), Rommel[3]) und Smith Jerome[4]) haben keine Abweichungen in den absoluten Harnsäurewerten bei Gichtikern von denen Gesunder finden können. Damit erledigt sich die Frage, ob die Harnsäureausscheidung der Harnsäurebildung gleichzustellen ist, von selbst. Nur für die primäre Nierengicht könnte man eventuell eine allgemeine Harnsäurestauung annehmen; bis jetzt ist aber eine auffällige Verminderung der Harnsäure auch bei dieser Form der Gicht noch nicht nachgewiesen, und wenn man von der Harnsäureausscheidung bei der Schrumpfniere auf diejenige bei der Gichtniere schliessen darf, so ist es von vornherein nicht zu erwarten, dass bei der Gichtniere eine Harnsäureverminderung eintritt.

Die an verschiedenen Stellen angehäufte Harnsäure kann natürlich für das Gewebe nicht gleichgültig sein. Dieselbe wirkt wie die Versuche Ebsteins[5]), die später in anderer Form von Pfeiffer[6]) wiederholt sind, gezeigt haben, als aseptisches, nekrotisierendes Gift.

Dass die Harnsäure nicht indifferent ist, beweist die Thatsache, dass Stadthagen[7]) nach Darreichung von 6 g harnsaurem Natron bei einem Leukämiker schwere Intoxikationserscheinungen auftreten sah, und ferner die Beobachtung, welche Virchow[8]) an seinem eigenen Leibe machte, indem er nämlich durch einen harnsäurereichen Urin heftige Reizerscheinungen in der Blase bekam.

Und zwar wirkt nur die in Lösung befindliche Harnsäure entzündungserregend, nicht aber die auskrystallisierte, wie das auch bereits von Virchow betont ist, gleichwohl nimmt Mordhorst an, die Harnsäure lagere sich in den

---

[1]) Ztschr. f. klin. Med. 24. 527.
[2]) D. med. W. 91. 356.
[3]) Klemperer, Gicht 90 u. 131.
[4]) Schmidts Jahrb. 98. 258. 228.
[5]) l. c.
[6]) Berl. klin. W. 89. 434.
[7]) Virch. Arch. 109.
[8]) Berl. klin. W. 84. 1.

Zellwandungen ab und bringe sekundär die Zellen zum Absterben, es ist mir aber durchaus unverständlich, wie er sich diesen Vorgang, dass sich Harnsäure im gesunden Gewebe ablagert, denkt, Mordhorsts chemische Beweise können jedenfalls dafür keine Erklärung geben, zumal dieselben, wie ich oben schon angedeutet habe, absolut falsch sind.

Ich brauche nicht weiter auf die Mordhorstsche Theorie einzugehen, da sie auf diesen falschen Grundlagen aufgebaut ist. Ich habe auch an einer anderen Stelle auf den Widerspruch in der Ansicht Mordhorsts betreffs der Wirkung der Salicylsäure hingewiesen [1]. Meines Erachtens wird die Mordhorstsche Theorie wohl kaum jemals Anhänger finden.

Ebenso unwahrscheinlich ist es, dass sich aus den doch nicht gerade immer sehr ausgedehnten Nekrosen so viel Harnsäure, wie zuweilen abgelagert ist, bilden kann, wie v. Noorden meint.

Man hat als Gegenbeweis, dass die Harnsäure die Materia peccans bei der Gicht sei, eingewandt, dass sie bei Reptilien und Vögeln, wo sie doch in so grosser Menge gebildet würde, keine Gicht erzeuge. Dagegen lässt sich behaupten, dass die Harnsäure bei diesen Tieren eine andere Rolle spielt, sie bildet bei ihnen das, was bei den Säugetieren der Harnstoff darstellt. Und aus teleologischen Gründen musste man erwarten, dass das Gewebe dieser Tiere gegen die $\overline{Ur}$ widerstandsfähiger ist. Zudem kommt aber Gicht auch bei Vögeln vor, wie Ebstein [2] schon angeführt hat; Mégnin und Blanchet [3] teilen noch weitere Beobachtungen über Gicht bei Papageien mit. Ebensowenig vermag die Thatsache die Ebsteinsche Theorie zu erschüttern, dass bei der mit starker Harnsäurevermehrung einhergehenden Leukämie verhältnismässig selten Gicht auftritt. Der Grund dafür liegt hauptsächlich in den verschiedenen Bildungsstätten, wie Ebstein [4] vor kurzem angegeben hat; bei der Leukämie bildet sich

---

[1] Deutsch. Arch. f. klin. Med. 42. 253.

[2] l. c. 51.

[3] Maly 91. 403.

[4] Virch. Arch. 154. 349.

offenbar bei dem vorauszusetzenden starken Zerfall der Leukocyten die Harnsäure besonders im Blute und wird sofort ausgeschieden, während sie sich bei der Gicht vorzugsweise in den Geweben bildet und sich infolgedessen leicht stauen kann.

In den nekrotisch gewordenen Stellen der verschiedenen Gewebe (Knorpel, Sehnen, lockeres Bindegewebe, Niere) lagern sich, wie erwähnt, die harnsauren Salze ab. Sie zirkulieren im Körper als saure Salze, wie wir heute annehmen müssen, gelöst in den alkalisch reagierenden Säften des menschlichen Organismus. Wie im Reagenzglase nun die so schwer löslichen Salze aus alkalischen Flüssigkeiten schon durch schwache Säuren ausgefällt werden, selbst ohne dass die Lösung sauer wird, so haben wir uns vorzustellen, dass sie auch innerhalb des Organismus, sobald sie mit der sich bei der Entstehung der Nekrosen bildenden Milchsäure resp. milchsauren Salzen an den betreffenden Stellen in Berührung kommt, sofort auskrystallisieren müssen.

Dies Auskrystallisieren findet daher auch fast nur im toten Gewebe statt; soweit unsere heutigen Kenntnisse reichen, können Krystalle in solcher Menge im lebenden Gewebe kaum entstehen, ohne dass die Zellen dabei dem Untergang geweiht wären, resp. eine entzündliche Reaktion eintrete.

Ich stehe nicht an, die Befunde von Likhatscheff, Riehl und His als richtig anzuerkennen, aber ich deute sie anders, nämlich dass die Nadeln, welche jene Autoren im gesunden Gewebe sahen, und wie ich auch selbst gesehen habe, erst postmortal resp. erst nach dem Ausschneiden der Tophi entstanden sind. Ja, mir beweist der Befund, dass thatsächlich das Gewebe von harnsauren Säften stark durchtränkt war. Es wäre sonst immerhin auffällig, warum sich die Nadeln vorzugsweise in den nekrotischen Herden fänden und nur einzelne spärliche ausserhalb derselben. Auf die oben angegebene Art des Säuerungsprozesses erklärt sich der Ausfall der Harnsäure aus ihrer Lösung sehr leicht, und man braucht nicht erst zu den zum Teil widerlegten Erklärungen von Pfeiffer und Roberts seine Zuflucht zu nehmen.

Es ist von Ritter[1]) behauptet, dass die Harnsäure als saures Salz im Blute zirkuliere, durch die Bildung der sauren nekrotischen Gewebspartien noch mehr Na verlöre und dadurch unlöslicher würde. Das kann möglich sein, braucht es aber nicht, ebenso wie wir durch die obige Erklärung nicht gezwungen sind, nach Roberts Quadriurate anzunehmen.

Je nachdem nun die Harnsäure zuerst die Gelenke oder die Nieren schädigt, unterscheiden wir klinisch eine primäre Gelenk- und eine primäre Nierengicht; beide Formen können bekanntlich selbständig jahrelang bestehen, in den meisten Gichtfällen leiden in späteren Stadien auch die Nieren. — Bemerken will ich übrigens dabei, dass Virchow die Narben der Gichtniere auch auf Wirkung der Harnsäure schiebt, er weicht aber von der Beschreibung der Gichtniere dadurch von Ebstein ab, dass er das Auftreten von Harnsäure im interstitiellen Gewebe negiert.

Was endlich das Zustandekommen des akuten Gichtanfalles betrifft, so ist darüber kurz zu sagen, dass alle Momente, die wie Traumen, Lähmungen etc. die Saftzirkulation hindern, zu einem solchen Anlass geben können.

Wenn schon sich das eine oder andere Glied in dieser Theorie im Laufe der weiteren Untersuchungen als nicht richtig ergeben sollte, so lässt sich heute doch noch behaupten, dass kein zwingender Grund vorliegt, davon abzuweichen, die Harnsäure spiele in dem gichtischen Prozesse eine besondere Rolle.

E. Die Harnsäure als Materia peccans bei anderen Erkrankungen.

Bekanntlich ist es Haig[2]), der die Harnsäure als Ursache für Krankheiten der verschiedensten Art anschuldigt; nach ihm ist sie an der Entstehung des Kopfschmerzes, der Epilepsie, Krämpfe und Hysterie, des Asthma und der Bronchitis,

---

[1]) Ztschr. f. Biol. 35.

[2]) Uric. Acid. etc.

der Dyspepsie, der Raynaudschen Krankheit, der paroxysmalen Hämoglobinurie und Anämie, der Nierenentzündung, des Diabetes, der Gicht und des Rheumatismus beteiligt. Wie ich oben S. 65 auseinandergesetzt habe, ist leider den Untersuchungen Haigs kein grosser Wert beizulegen. Indessen haben sie doch den Nutzen gehabt, die Aufmerksamkeit auf diesen Punkt, die Beziehung der verschiedenen, besonders nervösen Krankheiten zu den Stoffwechselprodukten gelenkt. Und andere Untersucher, wie Herter und Smith[1]), Fergusson[2]) und Krainski[3]) haben auch gewisse Beziehungen zwischen nervösen Erkrankungen, wie Epilepsie, Chorea etc. konstatieren können (S. 58), wenn schon ihre Resultate nicht alle übereinstimmen. Ackermann[4]) meint ferner, es müssten zwischen Gicht und Epilepsie Beziehungen bestehen, dafür spräche das gleiche Verhalten der Ūr bei beiden Krankheiten. Grew[5]) führt den Skorbut auf die Wirkung der Harnsäure zurück. Bergmeister[6]) erwähnt 4 Fälle mit hinterer polarer Linsentrübung, bei denen die Harnsäureausscheidung vermehrt war, beim Nachlassen der übermässigen Ūr-Bildung gingen die Trübungen zurück, ähnliches beobachtete er bei Glaskörpertrübungen und Neuroretinitis. Bergmeister fasst diese vermehrte Harnsäureausscheidung wie den Diabetes und die Phosphaturie als Folge einer Ernährungsstörung auf, deren abnorme Stoffwechselprodukte die Augen schädigen. Horbaczewski[7]) weist auf Fälle hin, in denen die Kranken rasch abmagern und über lästige subjektive Symptome klagen, bei denen objektiv aber nichts anderes nachweisbar ist, als eine starke Vermehrung der Harnsäure; und diese Krankheitsfälle bezeichnet er als „Harnsäurediathese im engeren Sinne". Es

---

1) Cbl. f. klin. Med. 92. 997.
2) Schmidts Jahrb. 239. 134.
3) Maly 96. 770.
4) Schmidts Jahrb. 255. 23.
5) Ebenda 258. 32.
6) Berl. klin. W. 94. 1074.
7) Separatabdr. 49.

könne sich bei diesen Leiden um eine Kachexie einer latenten Erkrankung, oder eine Intoxikation eventuell Autointoxikation, oder auch um eine pathologische Leukocytose handeln [1]). Nach den angeführten Beobachtungen kann man meines Erachtens eine Beziehung der Harnsäure zu den genannten Krankheiten nicht wohl ablehnen. Die oben (S. 105) angeführten Beweise für die schädliche Wirkung der Harnsäure — mit der allerdings das Versuchsresultat Filehnes [2]) nicht in Einklang zu bringen ist, dass für Frösche harnsaures Natron unschädlich ist — machen es wahrscheinlich, dass die Harnsäure auch bei den eben aufgezählten Krankheitsformen die Materia peccans ist. Indessen lässt es sich nicht leugnen, dass auch andere gleichzeitig entstehende Stoffwechselprodukte dabei wirksam sind, wie dies Krainski [3]) vom karbaminsauren Ammon annimmt. Man könnte dann die Harnsäuremenge als Indikator für die Menge der gleichzeitig gebildeten schädlichen Stoffe, ähnlich wie — wenn der Vergleich erlaubt ist — den CO_2-Gehalt der Luft als Index für die Menge der in ihr vorhandenen wirklich schädlichen Stoffe ansehen. Immerhin lohnt es sich meines Erachtens sehr, diese Beziehungen weiter zu verfolgen, da man dadurch für die Therapie etwas gewinnen würde, sofern man im stande ist, die Harnsäurebildung durch geeignete Diät möglich einzuschränken, wie dies hei der Gicht angestrebt wird.

Dass bei diesem Bestreben, die Ūr für allerlei Krankheiten anzuschuldigen, auch viel Unrichtiges behauptet wird, das ist wohl kaum zu erwähnen, man braucht nur einmal die von Haig genannten Krankheiten durchzusehen. Dass aber selbst von deutscher Seite noch ernsthaft behauptet wird, der akute Gelenkrheumatismus beruhe auf Ablagerungen von Ūr in den Gelenken, ist kaum zu verstehen. Man sollte doch meinen, dass auch Mordhorst die zahlreichen Arbeiten über die Aetiologie des akuten Gelenkrheumatismus zu Gesicht gekommen sind.

---

1) S. auch v. Jaksch, Nothnagel I. 624.

2) Schmidts Jahrb. 210. 22.

3) l. c.

Schluss.

Um in der Frage nach der Rolle der Harnsäure in der Physiologie und Pathologie weiter zu kommen und um sich vor verhängnisvollen Irrtümern zu schützen, sind aber vor allem zwei Postulate zu erfüllen: Einmal wird man sich endlich entschliessen müssen, sich auch bei dem Studium der Harnsäurebildung und -Ausscheidung, wie das doch bei anderen Arbeiten der Fall ist, nur einer zuverlässigen Methode zu bedienen, und als solche kann heute einzig die Ludwig-Salkowskische angesehen werden.

Zweitens ist es erforderlich, dass man in Zukunft stets die absoluten Zahlen der gesamten Harnsäuremenge mitteilt und nicht nur Prozentzahlen oder gar nur Verhältniszahlen wie zum $\overset{+}{\text{Ur}}$ etc. Ich habe oft genug Gelegenheit gehabt, auf das Fehlerhafte dieses Verfahrens hinzuweisen.

Dass natürlich bei den Arbeiten über den Harnsäurestoffwechsel auch die übrigen für die Stoffwechselversuche nötigen Kautelen in Betracht kommen, dass man z. B. die Bestimmungen nicht auf einen Tag beschränkt, die gleiche Diät hält und die Leukocytenzählung täglich mehrmals wiederholt, ist wohl selbstverständlich. Nur so wird es gelingen, den Faden zu finden, der uns aus dem Labyrinth der verschiedenen Ansichten über die Bedeutung der $\overline{\text{Ur}}$ herausführt und ein zusammenhängendes Bild von der Physiologie und Pathologie der $\overline{\text{Ur}}$ zu geben.

Autoren- und Sachregister.